

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931-1932 N° 11

Des effets de la pilocarpine
sur la tension artérielle
et le système sympathique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Novembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice RAYMOND

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 7 Février 1905 à La COLLE-sur-LOUP (Alpes-Maritimes)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

Des EFFETS de la PILOCARPINE
sur la
TENSION ARTÉRIELLE et le SYSTÈME SYMPATIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1931-1932 N° 11

Des effets de la pilocarpine
sur la tension artérielle
et le système sympathique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 Novembre 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice RAYMOND

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 7 Février 1905 à La COLLE-sur-LOUP (Alpes-Maritimes)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, VALLAS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILIARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique; Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	X.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie M. CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	NOEL	ROCHET (Ph.)	CHAMBRON
ROCHAIX	DUMAS	WERTHEIMER	CIBERT
RHENTER	DUFOUT	GATE	EPARVIER
MAZEL	DEVIC	BERNHEIM	GUILLEMINET
SANTY	GABRIELLE	DECHAUME	MORENAS
CHALIER (André)	MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REBATTU (Ch.)
CHALIER (Joseph)			



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SAVY, président : PIC, assesseur ;

DUMAS et DEVIC, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE

Toute mon affection, ma gratitude, ma reconnaissance, vont vers elle.

Sa seule joie durant une vie pleine de sacrifices, de dévouement, fut d'assurer mon éducation. Elle m'a donné plus que la vie, m'ayant donné tout son sien.

A MON PÈRE

A MON GRAND-PÈRE

A MA TANTE

Mon affectueuse pensée.

A MES PARENTS, A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY
Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Médecin des Hôpitaux

Qui nous réserva un si bienveillant accueil dans son service à l'Hôtel-Dieu, son enseignement nous permit d'acquérir de très utiles notions cliniques et thérapeutiques. Il nous a inspiré ce travail, qu'il nous fasse l'honneur de l'accepter comme témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MES JUGES

AU MÉDECIN COMMANDANT GABRIELLE
Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chirurgien traitant de l'Hôpital Militaire Desgenettes

AU COMMANDANT PERRIER
Chevalier de la Légion d'honneur

A eux le faible témoignage de ma
gratitude infinie.

AU PHARMACIEN COMMANDANT LEULIER

Chevalier de la Légion d'honneur

Professeur de Pharmacologie

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Pharmacien-Chef de l'Hôpital Militaire Desgenettes

Il a dirigé nos recherches pharmacodynamiques. Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

AU MÉDECIN COMMANDANT B. POMME

Chevalier de la Légion d'honneur et Médaillé militaire

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Médecin des Hôpitaux militaires

Il nous a toujours témoigné une extrême bienveillance, il nous a souvent aidé de ses conseils et nous a permis d'observer de nombreux malades dans son service, qu'il reçoive ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES

AU DOCTEUR P. DELORE

Ex-chef de Clinique de la Faculté

Il nous a donné d'excellents conseils.

Nous le remercions très sincèrement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Des EFFETS de la PILOCARPINE
sur la
TENSION ARTÉRIELLE et le SYSTÈME SYMPATIQUE

Introduction

EPPINGER et HESS, en 1910, décrivent le syndrome *Vagotonie* : « Dans la conception de la vagotonie, nous groupons tous ces états constitutionnels dans lesquels, en outre des manifestations liées à une augmentation du tonus du vague et à une irritabilité excessive du système anatomique, il existe également un état de sensibilité anormale à la pilocarpine. »

La pilocarpine, donnée comme vagotrope, utilisée dans l'exploration du sympathique, comme sudorifique, dans les angines, les rétentions d'urines, comme myotique, est extraite du Jaborandi de la famille des *Rutacées*. Le Jaborandi fut apporté en France par COUTHINO de Pernambuco. BAILLON détermina, en 1873, les caractères botaniques de la plante. Employée par les indigènes comme sialagogue, sudorifique, la morsure des serpents.

Les premières études thérapeutiques furent faites par A. GUBLER et RABUTEAU. Puis ROBIN, HARDY, ROCHEFONTAINE, VULPIAN. RABUTEAU nia tout d'abord le

principe actif du Jaborandi. BYASSON et HARDY, en 1875, le mirent hors de doute. C'est la pilocarpine. GERRARD, en Angleterre, DUQUESNEL, en France, MERCK, en Allemagne, l'étudièrent.

Jusqu'en 1885 la pilocarpine et le Jaborandi sont expérimentés avec succès dans les affections les plus diverses. ROBIN, CRÉQUY, l'emploient dans les épanchements pleuraux à leur début. RENDU, GUBLER, LEYDEN, WAGNER signalent les effets dans la maladie de BRIGHT et dans les néphrites aiguës. Elle est utilisée dans les maladies de la peau, la gengivite.

En 1875, ABADIE signale les premiers travaux sur la thérapeutique oculaire par la pilocarpine, qui depuis a pris une grande extension. Son action myotique est utilisée. GRIMPET l'emploie en 1899 dans les kératites interstitielles. ROGER, appliquant dès 1908 les découvertes de FRÖHLICH et LÆWI, l'utilise dans la diphtérie, et le Docteur ICARD, de Grasse, dans le rhumatisme articulaire aigu. Enfin récemment le Professeur CLAUDE a montré ses effets dans les crises gastriques du tabès et LÉVY SOLAL et TZANCK, en 1923, son action empêchante dans le choc anaphylactique.

Chimie

C'est un corps qui a pour formule $C^{11}H^{16}N^2O^2$. On emploie le chlorhydrate ou le nitrate, soit en injection, soit en ingestion. Le chlorhydrate se présente sous forme de cristaux anhydres de saveur amère, solubles dans l'eau contenant 85 % de pilocarpine dextro-

gyre, l'alcool. Ces cristaux sont insolubles dans l'éther et le chloroforme. Le soluté aqueux est très légèrement acide. Le chlorhydrate et le nitrate sont dextrogyres.

Les autres principes actifs retirés du Jaborandi sont la pilocarpidine, la jaborine, la jaborandine.

La pilocarpine, alcaloïde principal, est liquide, sirupeux, incolore, amer, soluble dans l'eau.

L'acide azotique fumant le transforme en jaborandine $C^{10}H^{12}N^2O^3$. L'acide chlorhydrique le transforme en isopilocarpine.

Avec l'acide sulfurique la pilocarpine prend une coloration jaune.

Posologie

De 2 à 5 milligrammes la pilocarpine est donnée comme vagotropique. La recherche des tests pharmacodynamiques se fait par injection sous-cutanée de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 de chlorhydrate ou de nitrate. A 0 gr. 05 la dose est très dangereuse.

En ingestion on peut donner le nitrate à raison de 0 gr. 016 et même 0 gr. 024 sans inconvénients et d'une manière suivie.

A part les emplois thérapeutiques cités plus haut, la pilocarpine est surtout utilisée dans la recherche des tests, les modifications du R. O. C., de l'indice oscillométrique, de l'hyperémie, de l'état de shock.

MARSHALL, en 1905, avait constaté expérimentalement une action dépressive sur la tension artérielle

et le sympathique. En 1908, FRÖLICH LÆWI reprirent ces travaux et confirmèrent les expériences de MARSHALL. Aidés de ces faits, nous ne nous bornerons ici qu'à une étude de l'action de la pilocarpine sur les systèmes cardio-vasculaire et sympathique, appuyée sur l'observation clinique.

CHAPITRE PREMIER

Actions générales de la pilocarpine

Après injection sous-cutanée de pilocarpine, on constate tout d'abord une première phase d'excitation du para-sympathique avec salivation et R. O. C. positif, d'une durée de 5 à 6 minutes et suivie secondairement d'une sympathicotonie avec apparition du réflexe solaire et diminution du R. O. C. Il y a une sudation extrême. Chez le parasymphaticotonique, salivation, hypersécrétion bronchique. Le R. O. C. positif avec brachycardie légère ou bradypnée ou tachycardie plus ou moins marquée.

Action physiologique

Il y a une rubéfaction notable de la peau et de la face, tension de la tête, battements des artères cérébrales, sudation profuse 10 minutes après, dermographisme exagéré, hypercrinie des glandes.

Les vieillards et les enfants sont moins influencés par la pilocarpine que les adultes.

Parfois besoin impérieux de la défécation et de la miction avec strangurie ou urétrorrhée. Puis sécheresse, fatigue, abaissement plus ou moins marqué de la température.

Au début légère diminution de la pression artérielle avec accélération cardiaque, suivie d'un ralentissement assez notable.

Action sur la circulation

Il y a accélération des battements cardiaques, abaissement de la tension sanguine, arythmie chez les cardiaques, à doses élevées le pouls s'affaiblit, devient filiforme. Le cœur s'arrête en diastole. La section des vagues ne modifie pas l'action de la pilocarpine sur le cœur.

Action sur la température

Elle s'élève un peu au début, puis s'abaisse au-dessous du degré initial. Cette action se ferait par l'intermédiaire du système nerveux et d'après VULPIAN et POUCHET par « la substance unissante qui met en relation les cellules nerveuses et glandulaires ».

Action dans les rétentions (in thèse Dupuis)

La miction est le fait d'un acte réflexe.

Les nerfs sensibles de la vessie sont contenus en

partie dans les filets sympathiques qui vont des plexus vésicaux aux ganglions mésentériques. Les excitations sensibles aboutissent à la région lombaire de la moelle.

Les nerfs moteurs de la vessie viennent directement de la moelle.

La pilocarpine ne peut provoquer la miction qu'en agissant soit sur les nerfs moteurs du muscle vésical, soit sur les petits filets nerveux qui innervent le sphincter urétral. D'où la pilocarpine ayant une prédilection pour le parasympathique déterminerait la miction en renforçant la contraction des muscles de la vessie. Elle provoquerait le relâchement du sphincter urétral.

Quels sont les symptômes d'empoisonnement ?

Il y a un accroissement de la salivation, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée. Le pouls est très ralenti, irrégulier, la vue incommodée.

Au point de vue sanguin on trouve une leucopénie initiale, une leucocytose secondaire. Ces perturbations hématologiques confirment l'hypothèse de BOUCHÉ et HUSTIN sur l'existence d'un shock vasotrophique.

On constate encore des râles bronchiques, la confusion des idées, des mouvements convulsifs.

Le contre-poison est son antagoniste : l'atropine,

car la transmission dans l'excitation est l'inverse de celle de la pilocarpine, à doses égales l'action de l'atropine est plus forte. Il y a aussi antagonisme dans les modifications du rythme cardiaque et de la tension sanguine.

CHAPITRE II

Etude pharmacodynamique du système vago sympathique

A la suite d'une injection de pilocarpine, on constate une excitation du vague d'abord, puis une défrénation du vague. Il y a une excitation du parasympathique. La pilocarpine est un *orthosympathicomimétique*. L'action est variable suivant le tonus et la dose.

Le sympathicotonique ressent à peine l'injection. La pilocarpine a été appelée un succédané de la digitale.

La digitale, l'ergot de seigle, la pituitrine, la thyroïdine, ont une action restreinte sur le vague. La pilocarpine agit donc sur le système sympathique.

Comment est composé ce système ?

Lui-même comprend le système cranial, thoracolumbaire et pelvien.

Les fibres organiques annexées au vague prennent leur origine dans le noyau dorsal du vague. Elles cheminent dans le tronc du vague. Ce nerf comprend trois parties : de relation, organique, sensible.

La partie organique possède le nerf dépresseur de CYON, nerf sensitif cardio-vasculaire, mais possédant des connexions importantes avec le nerf cervical.

Les rameaux cardiaques sont moteurs organiques et sensitifs, d'où contrôle de la motricité des fibres musculaires lisses et digestives et action inhibitrice de la contraction cardiaque.

Le vague entraîne donc des troubles dans la fréquence du pouls, les bradycardies et les syncopes réflexes. On a dit que le système vago-sympathique était autonome. LANGLEY l'a très bien étudié. Avant lui peu à peu on s'aperçut que le vague et le sympathique ne formaient pas un groupe parfaitement homogène et qu'ils agissaient sur des territoires nettement délimités.

En 1905, LANGLEY créa un groupe de nerfs centripètes dont les fonctions sont le plus souvent opposées à celles du sympathique et qu'il a pour cette raison appelé « parasymphathique ».

A l'ensemble des deux systèmes sympathique et parasymphathique, LANGLEY a donné le nom de « SYSTÈME NERVEUX AUTONOME ».

Il a vu qu'il y avait des défauts de discordance entre les effets produits par les poisons sympathiques et parasymphathiques. On a observé, en effet, la production d'une action sympathique par les poisons

parasympathiques et une action parasympathique par les poisons sympathiques.

POUR LANGLEY la différence entre les deux systèmes ne doit reposer que sur les données anatomiques, et les différences observées dans les effets pharmacologiques, doivent être attribuées à des modifications de structure des terminaisons nerveuses, modifications qui viendraient au cours de l'ontogénèse.

Au point de vue pharmacologique, les terminaisons nerveuses se diviseraient non point d'après leur origine anatomique, mais d'après le caractère de leurs cellules réceptrices.

LANGLEY a mis en évidence l'influence des ions Ca et K et le mécanisme de leur action, l'un Ca provoquant des effets de stimulation sympathique, l'autre K une stimulation du parasympathique. Il soulève l'hypothèse de savoir si les tissus sont doublement innervés par le sympathique et le parasympathique ou bien si chaque cellule reçoit les fibres nerveuses des deux systèmes. La contraction des tissus serait produite par les fibres qui ont leur terminaison dans la membrane cellulaire et l'inhibition par les fibres qui se terminent au dehors. LANGLEY se refuse à admettre l'influence du sympathique sur les capillaires.

GUILLAUME a étudié aussi la pharmacodynamie du système. Le tonus musculaire serait expliqué par l'innervation myostatique, les fibrilles deviendraient les éléments de ce tonus. Quant au tissu neuro-musculaire nodal, il admet qu'il n'est ni nerveux, ni musculaire, il a les caractères de ces deux tissus à la fois. Il a un type particulier de contraction. Y a-t-il pour

GUILLAUME parallélisme entre le parasympathique et le sympathique ?

GUILLAUME admet que l'appareil thoraco-lombaire est le sympathique vrai. Le parasympathique est la réunion de l'appareil cranial et pelvien.

Le sympathique contrôlerait tour à tour les fonctions vaso-motrices, provoque la tachycardie, agit sur le métabolisme local.

Le parasympathique contrôle les phénomènes d'inhibition et de contraction cardiaque, le sympathique règle l'accélération des mêmes contractions.

Partout où ils se rencontrent, ils sont antagonistes, l'un déterminera l'évacuation du contenu vésical, l'autre sa rétention.

Quant au métabolisme, les glandes endocrines contrôlées par le sympathique, accéléreraient le métabolisme, celles contrôlées par le parasympathique le retarderaient. Le sympathique est catabolique, le parasympathique interviendrait dans l'acquisition des réserves.

Quelle est l'action inhibitrice

L'inhibition peut aboutir soit à l'arrêt de la contraction progressive d'un muscle qui se contracte, soit au relâchement d'un muscle en contraction.

Quand les deux systèmes croisent leur action au niveau des couches musculaires, après la disparition de l'excitation, le parasympathique conserve son action inhibitrice sur le sympathique.

Pour certains auteurs, des substances (électrolytes, métabolites) détermineraient la vaso-dilatation des vaisseaux, l'inhibition motrice et certains poisons seraient capables de produire les mêmes effets.

***Quelle est l'action des substances
pharmacodynamiques sur le système ?***

Les substances à pouvoir électif n'auront d'autres effets que de modifier en plus qu'en moins le tonus des systèmes parasympathiques ou sympathiques. Elles n'influencent que certains éléments d'un système et on peut donc avoir soit une dystonie totale, soit partielle, de l'un ou de l'autre système.

Les substances qui possèdent une action sur la totalité d'un système sont appelées, par BURGER et DALE, *mimétiques* ; il y aura donc des substances *sympathicomimétiques* et *parasympathicomimétiques*.

Le siège de l'action pharmacotrope ne peut être atteint que dans le centre cellulaire des neurones et des synapses. Comment agissent ces agents pharmacodynamiques ? C'est en excitant ou inhibant l'influence nerveuse.

Il y aurait aussi un phénomène d'osmose qui interviendrait, lors de la pénétration de l'agent pharmacodynamique dans le neurone, ou bien combinaison des éléments physico-chimiques de la drogue avec les éléments physico-chimiques cellulaires (TRAUBE, BAGLIONI).

D'autres auteurs l'expliquent par la théorie des

chimiorécepteurs d'HERLICH. Il existe un rapport étroit entre la formule de constitution d'une substance et son action pharmacodynamique. La série des amines par exemple se montre sympathicomimétique et son action est d'autant plus nette si l'on considère un membre plus élevé de la série.

L'effet d'une substance pharmacologique est fonction de sa concentration dans le sang et de la rapidité de sa diffusion.

Y a-t-il quelques substances à action élective organo-végétative ? La pilocarpine et l'adrénaline.

La pilocarpine a une action positive sur le parasymphatique, le siège de son action est le synapse terminal.

L'adrénaline est sympathicotonique, son action tend à renforcer, sinon à provoquer l'acte physiologique déterminé par l'excitation des terminaisons nerveuses du sympathique thoraco-lombaire, sauf toutefois l'action de ce système sur les glandes sudoripares. Elle provoque à peu près les mêmes effets qui sont ceux provoqués par la portion thoraco-lombaire du système de la vie organique. C'est le type des substances dites mimétiques.

***Quels sont les états pathologiques créés
par les substances pharmacodynamiques***

Ces états peuvent être soit l'hypertension, soit l'hypotension du système parasymphatique et créer ainsi la « VAGOTONIE ». Les substances créant une hypertonie du parasymphatique donnent des sueurs abon-

dantes, une hypersécrétion bronchique, un relâchement des sphincters.

Sur un tempérament parasympathicotonique, la pilocarpine, substance vagotropique ou hypersympathicotonique, est de nature à réveiller, à exagérer un syndrome fruste ou même à déclencher une véritable crise de parasympathicotonie ; chez un sujet présentant les éléments de la constitution vagotonique, cette substance va déterminer des crises sudorales, des nausées, des vomissements, de la diarrhée. L'hypertonie pelvienne se traduit par des érections fréquentes, des pertes séminales nocturnes ; chez la femme on observe un développement exagéré du système pileux.

Chez les sujets qui ont une hypertonie du sympathique, on remarque un caractère irritable, instable, peau chaude et sèche, tachycardie, les sécrétions sont diminuées, les sphincters en contracture.

D'une façon générale, il existe une vaso-constriction accompagnée d'une vaso-dilatation compensatrice dans certaines régions. Ces sujets sont très sensibles à l'adrénaline qui exagère les phénomènes d'hypertonie. EPPINGER et HESS ont décrit les « VAGOTONIQUES » et les « NEUROTONIQUES ». Chez eux l'injection de pilocarpine provoque :

Des troubles gastriques :

hyperacidité ;

pyloro-spasme ;

cardio-spasme.

Des troubles cardiaques et vaso-moteurs :

fausse angine de poitrine.

Des troubles respiratoires :
dyspnée ;
attaques asthmatiformes.

de la salivation, spermathorrhée, miction et défécation impérieuse. C'est la crise neurotonique.

FRÖLICH et O. LÆWI, en 1908, ont étudié l'action des nitrites de pilocarpine sur le système sympathique. Ils ont démontré que c'est bien plus la similitude de « l'innervation » sympathique et parasympathique que la similitude de la « fonction » sympathique et parasympathique dans les divers organes, qui détermine leur réaction envers cette substance. Le nitrite suspend l'effet de l'excitation des filaments sympathiques. Le nitrite influence-t-il le parasympathique ou ne donne-t-il qu'une accélération de la fonction ? Presque tous les organes végétatifs possèdent des filaments sympathiques et parasympathiques, sans que l'objet de cet arrangement soit jusqu'ici bien connu. Souvent les deux systèmes envoient des filaments servant à la même fonction (accélération, ralentissement). Les vaisseaux, par exemple, sont innervés par quatre sortes de nerfs :

Parasympathique : modérateur, accélérateur.

Sympathique : modérateur, accélérateur.

Le nitrite de pilocarpine déprime ou détruit de façon durable ou passagère l'excitation du sympathique et non celle du parasympathique, il agit aussi sur les nerfs qui ont pour fonction la modulation. Le tableau ci-dessous représente cette action, d'après FRÖLICH et O. LÆWI.

Nerf parasympathique :

Accélérateurs. — Excitation : pilocarpine ; ralentissement : atropine.

Modérateurs. — Ralentissement : pilocarpine.

Nerf sympathique :

Accélérateurs. — Excitation : adrénaline.

Modérateurs. — Excitation : adrénaline.

Au cours de leur évolution, les nerfs ont acquis une différenciation chimique fonctionnelle. La pilocarpine a une influence sur tous les nerfs périphériques, elle fait disparaître le tonus antagoniste à la périphérie.

Interprétant ces données, BELAK, SAGHY et CSERESZNYES ont étudié l'action de la pilocarpine dans la pathologie générale de l'immunité en rapport avec le système nerveux végétatif, parce que de son tonus dépend non seulement les fonctions de motilité, mais aussi d'autres phénomènes. L'infection serait soumise à l'innervation végétative, comme la prédisposition. Cette question n'est pas neuve. MADSEN établit que la pilocarpine produit chez un cheval traité avec de la toxine diphtérique, une augmentation des antitoxines dans le sang. REITLER a constaté une désaggrégation des agglutinines par la pilocarpine.

« Nos recherches, dit BELAK, peuvent être classées en deux groupes, les premières faites par injection, les deuxièmees par ingestion. Le système parasympathique excité par la pilocarpine est capable d'une abondante agglutination, avant même qu'aucune manifestation toxique n'ait eu lieu. La pilocarpine a une

influence sur l'immunité, mais peut servir de remède à bien des infections.

« A la dose de 0 gr. 0025 par jour et par la bouche, elle augmente considérablement le pouvoir agglutinant. »

En résumé, on peut conclure que l'excitation du système nerveux parasymphatique par la pilocarpine provoque une accélération du pouvoir agglutinant, elle semble agir ici par action centrale et non synaptique.

CHAPITRE III

Physiopathologie du système sympathique cardio-vasculaire

Quels sont les troubles fonctionnels moteurs du sympathique pouvant entraîner une modification dans le système sympathique cardio-vasculaire ? Nous envisagerons les divers appareils : cœur, vaso-moteurs et le syndrome hypertension qui est souvent lié à une perturbation dans l'équilibre de ces organes.

Cœur

La fonction cardiaque est une fonction motrice du sympathique.

Le tonus strié relève d'une innervation sympathique semblable à celle qui assure le tonus des sphincters lisses.

La sensibilité aortico-cardiaque dépend du grand sympathique et a sous sa dépendance certaines an-

gines de poitrine par excitation de la sensibilité aortique et certaines vaso-dilatations abdominales, par excitation de la sensibilité des faces internes des parois du cœur. Le nerf de CYON servant d'intermédiaire agit sur les vaso-moteurs abdominaux.

La régulation nerveuse de la motilité cardiaque dépend essentiellement du sympathique cervico-dorsal et du vague. L'innervation accélératrice du cœur provient du grand sympathique.

Système vaso-moteur

Son innervation se fait par une distribution métamérique des fibres sympathiques.

Les réflexes dépresseurs suivent une voie située dans les cordons latéraux de la moelle et gagnent le centre régulateur dans la région du IV^e ventricule.

La vaso-dilatation est active ou passive et l'action de l'excitation des vaso-dilatateurs ou des troubles vaso-constricteurs paralysés directement ou inhibés à distance est le résultat de l'excitation des fibres intercentrales, selon la loi de l'interférence de DASTRE et MORAT.

Il faut remarquer que l'action de l'adrénaline paraît semblable à celle du grand sympathique et s'exerce à la périphérie des vaso-moteurs et non pas par l'intermédiaire du système ganglionnaire.

Substance vaso-constrictive, l'adrénaline agirait sur les artères qui ont une régulation nerveuse propre, elles exécutent à chaque révolution cardiaque comme une systole qui est un réflexe propre, cette systole est

exagérée par les substances vaso-constrictives. Les capillaires ont eu aussi une activité autonome.

A la suite de lésions sympathiques du système péri-artériel, produites par des lésions anatomiques, sous l'influence de causes toxiques ou infectieuses, d'une hypertension artérielle ou veineuse, d'une rupture d'équilibre, on peut avoir des troubles du système vaso-moteur.

Ces troubles varient avec la perméabilité des artérioles, les variations de la pression sanguine, de la circulation locale, de la circulation générale.

D'autres fois, il y a excitation des vaso-constricteurs, spasme artériel, créé par un phénomène réflexe, l'artériosclérose, l'endartérite ou des lésions médullaires du sympathique. On admet alors une contraction des tuniques des vaisseaux atteints (stuteur artérielle). Dès que l'on touche la gaine sympathique, l'artère entre en contraction et il y a excitation des nerfs péri-artériels. On constate alors une variation de la pression et de l'indice oscillométrique.

Hypertension artérielle

Qu'est-ce que cette tension artérielle ?

« C'est la résistance des artères à la déformation. »
(DOUMER, LAIGNEL-LAVASTINE).

Elle reflète les variations vasomotrices locales. Elle est facteur de l'activité cardiaque, de l'élasticité artérielle, de la masse et de la viscosité sanguine, de la perméabilité rénale et de la vasomotricité, de la ré-

plétion veineuse. Il y a un trouble nerveux originel, un déséquilibre vaso-moteur.

Elle peut être due à l'émotion, l'attention, à un effort physique, à un changement de position, d'où ici le rôle du sympathique encore. Les coliques de plomb, les crises gastriques du tabès, l'angine de poitrine, l'œdème aigu du poumon peuvent la faire apparaître.

Il existe un rapport entre la T. A. et la T. capillaire. La T. capillaire augmenterait en même temps que la T. A., mais moins vite. C'est dans le cas où l'hypertension artérielle est le plus liée à l'hypertension capillaire que l'effet est le plus marqué et c'est grâce à la pression moyenne qu'on a pu mettre ces faits bien en évidence.

Pression moyenne

D'après H. VAQUEZ et GOMEZ, la tension maxima et minima ne peuvent nous renseigner sur l'évolution et le pronostic de l'affection, ne donnant pas d'indication sur l'aptitude fonctionnelle du cœur.

La pression moyenne, bien au contraire, qui correspond à la somme des pressions variables qui règnent dans les vaisseaux pendant la systole, nous renseignera sur l'aptitude fonctionnelle du cœur. PACHON a montré que cette pression moyenne est contemporaine de l'indice oscillométrique maximum.

Quelle est l'utilité de cette pression moyenne ?

Elle met en évidence certains problèmes non résolus encore de l'hypertension artérielle.

A son stade initial l'hypertension confirmée par la pression moyenne se voit chez des sujets, parfois jeunes, souffrant de troubles en apparence minimes, qui sont pourtant déjà des hypertendus. Il y a aussi une augmentation de volume du cœur chez eux. Ce début d'hypertension explique l'hypertrophie cardiaque juvénile dite essentielle et pourquoi le cœur devient insuffisant.

Cette hypertension moyenne doit être considérée d'après VAQUEZ comme la cause prépondérante de l'augmentation de volume du cœur, aussi bien à la période initiale, qu'à la période confirmée de l'hypertension artérielle.

Elle peut rester longtemps solitaire, s'accompagnant parfois de complications. Les tensions extrêmes s'élèvent plus tard. L'évolution peut se faire depuis l'adolescence, et pourrait être liée à une hypertension primitive due à des lésions vasculaires et rénales.

Cette pression moyenne est fixe, elle ne varie pas avec la position du sujet, la digestion, les exercices musculaires qui font varier la tension maxima. Elle est donc la base de la tension artérielle.

Puisque nous avons à envisager l'action d'un hypotenseur, la pilocarpine, sur ces diverses pressions, comment se fait donc la :

Régulation de la tension artérielle ?

Par l'hypotension.

POUR FILEHNE et BIBERFELD, l'hypotension serait due aux centres céphaliques seuls. Les nerfs cardio et

vaso-sensibles n'ont pas le pouvoir de provoquer une chute de tension. *TOURNADE*, d'*Alger*, réfute cette théorie. Pour lui, l'hypertension correctrice, dans le cas d'une hypotension produite, stimulerait par voie réflexe le mécanisme d'hypotension nerveux, l'inhibition cardiaque et la vaso-dilatation. Le nerf sensible de l'aorte a une action semblable.

L'hypertension artérielle détermine réellement de la bradycardie par voie des nerfs centripètes cardio-vasculaires, à condition d'exclure les centres nerveux de la circulation générale, sans les anémier ; l'hypertension artérielle déterminant un ralentissement du cœur.

Il y a donc une régulation réflexe à l'hypertension. L'hypertension post-dépressive, qu'on obtient généralement à la suite de l'excitation du vague, n'est pas autre chose qu'un phénomène correcteur décalé, les centres correcteurs stimulés par l'hypotension, suscitent automatiquement les mécanismes des hypertenseurs. Cette régulation réflexe et la régulation centrale sont parfois en conflit.

L'appareil régulateur est le nerf de *CYON*, l'excitation par voie réflexe détermine un ralentissement des battements cardiaques, vaso-dilatation périphérique, particulièrement dans le domaine du nerf splanchnique et hypotension artérielle.

Les fibres du dépresseur prennent leur origine dans le ganglion jugulaire du vague et se terminent dans les parois de l'aorte. *KÖSTER* et *TSCHERMAK* émettent l'hypothèse que les fibres dépressives seraient apportées au cœur par le vague et le sympathique. Il semble

au contraire que ce soit les appareils terminaux sensibles distribués dans le péricarde qui entrent en cause. Des appareils semblables existent aussi dans les gros vaisseaux au contact immédiat de l'endothélium, les petits vaisseaux en sont aussi pourvus. Ces appareils renseignent chaque instant le système nerveux central.

Le centre nerveux central cardio-inhibiteur bulbaire exerce à la surface du cerveau une compression directe, d'où un ralentissement des battements du cœur. Il s'agit ici de la « *régulation immédiate* » de la tension artérielle, mais la « *régulation prochaine* » est assurée par le mécanisme humoral et glandulaire. Le premier mis en lumière par ACHARD et LÆPER, il est dû aux variations de transudation des liquides dans l'organisme ; le second est lié aux sécrétions internes. L'action directe des autres régulateurs est hors de notre portée : « Si quelque agent pharmacodynamique ou autre répondant à cet objet nous était donné, il serait d'un maniement tellement difficile, que mieux vaudrait ne pas s'en servir », dit MOLLARD.

Expérimentalement, la paralysie du sympathique ne modifierait pas la tension artérielle et ses variations pourraient se faire avec ou sans lésions nerveuses des fibres périvasculaires.

Pour GIOVANNI, une sclérose artérielle entraînerait une perturbation dans le fonctionnement des vasomoteurs, des lésions nerveuses et par suite des changements de la pression sanguine. PIC et BONNAMOUR

ont observé des variations de pression à la suite d'artério-sclérose localisée due à l'arrachement du ganglion sympathique supérieur.

Les lésions sympathiques joueraient donc un rôle dans les variations de la tension artérielle.

CHAPITRE IV

Action cardio-vasculaire de la pilocarpine

Après avoir vu la relation existant entre la physiopathologie de l'appareil cardio-vasculaire et le sympathique, nous allons étudier l'action de la pilocarpine sur ces systèmes. Nous verrons les résultats expérimentaux et cliniques obtenus, après un court aperçu de l'action générale.

Action générale

A l'injection on a un accroissement des battements des artères, les recherches de GILLET, ROBIN, KALHER ont prouvé une diminution de la pression, un ralentissement des mouvements du cœur, VULPIAN a démontré qu'à fortes doses les battements du pouls se ralentissent, puis deviennent filiformes. La tension artérielle est abaissée. D'après HAURACK et MEYER, cette diminution est due à l'excitation des fibres du

pneumogastrique ; enfin, dans une deuxième phase, le cœur et la tension redeviennent normaux. A fortes doses, il conserve son énergie. A ce moment les vagues ont perdu leur excitabilité, les globules sanguins sont augmentés (GILLET et GRANDMONT), le sang perdrait son eau, sous l'influence de la pilocarpine.

Action sur la circulation

A. — EXPÉRIMENTALEMENT CHEZ LES ANIMAUX

A SANG FROID

Chez la grenouille, le rythme est ralenti, la pose diastolique augmente en longueur, la contraction diminue dans sa forme. Le cœur cesse de battre.

Mêmes symptômes si on excite le vague par le courant électrique.

Le lieu d'action n'est pas dans les ganglions des fibres inhibitrices, car la pilocarpine est encore active quand elle est neutralisée par la nicotine et agit encore sur la pointe du ventricule de la grenouille dans laquelle on a pas pu trouver de ganglions. Son action peut être localisée en un point situé entre les ganglions et la substance musculaire.

C'est un stimulant de la fonction myoneurale (SYNAPSE). Quand le cœur est ralenti par la drogue, l'excitation du vague est augmentée.

B. — CHEZ LE LAPIN, LE CHAT, LE CHIEN

Chez le lapin et le chat, des modifications similaires sont observées, le cœur est ralenti ou arrêté, la pres-

sion artérielle baisse. Les symptômes produits par l'anémie du cerveau peuvent se manifester, l'animal redevient normal par l'administration d'une petite quantité d'atropine.

La pilocarpine déprime les fibres inhibitrices et le cœur revient à son rythme antérieur, mais le muscle cardiaque est affecté de telle sorte que ses contractions deviennent plus lentes et plus faibles et ce second ralentissement n'est pas supprimé par l'atropine. Le centre vaso-moteur est affaibli par de fortes doses, si bien que les vaisseaux sanguins restent dilatés et que la tension artérielle baisse même après injection d'atropine.

Chez le chien, l'excitation des fibres inhibitrices paraît être absente après injection de pilocarpine.

C. — CHEZ L'HOMME

On peut voir des faits semblables à ceux qu'on observe chez les différents animaux. Mais au lieu d'un ralentissement du pouls et une augmentation de la tension artérielle, on aura une accélération et une augmentation de la pression sanguine. Ceci est accompagné de palpitations, de malaise dans la région cardiaque et une dilatation des vaisseaux de la peau, surtout ceux de la face. On observe dans d'autres cas les mêmes troubles circulatoires que chez le chat et le lapin.

Action sur le pouls

PETRINA a étudié le ralentissement du pouls et l'arythmie après de faibles doses de pilocarpine :

« Pour vérifier l'effet thérapeutique de la pilocarpine sur un grand nombre de malades, j'ai employé durant les mois d'août et septembre, à l'hôpital de Prague, une solution à 2 % de cet alcaloïde. »

Les expériences poursuivies des semaines entières furent combinées à l'enregistrement sphymographique. A cette occasion de toutes petites doses furent répétées à intervalles réguliers et toujours après chaque injection, il y eut un nouveau ralentissement du pouls et une arythmie simultanée.

« J'ai seulement fait des observations, dit PETRINA, sur des sujets doués d'artères fines et élastiques, satisfaisant ainsi à la faible chute de pression sanguine immédiatement après la première injection. La première ou deuxième minute après injection sous-cutanée le pouls est plus petit et plus rapide, 5 minutes plus tard, le pouls devient toujours plus dur et plus fréquent et soit parfaitement, soit imparfaitement dichrote. A la fin de l'observation, les artères sont très nettement et très parfaitement élastiques, les autres signes connus à la pilocarpine se montrent prompts et intenses. »

Si avant l'injection le dichrotisme se montre déjà chez un malade, quand on cherche à dilater les vaisseaux, la tension artérielle déjà très faible diminue encore plus et le dichrotisme paraît très net dès la première minute.

Chez un typhique, immédiatement après injection, le pouls est petit, dépressible, 4 minutes après commence une nouvelle phase et le dichrotisme est considérablement augmenté.

Chez un autre malade, après la 21^e injection, le pouls est petit, dépressible, il y a un ralentissement périodique et simultanément un changement du rythme ; le tracé sphygmographique qui, jusqu'alors, avait toujours été régulier, montre une arythmie très nette avec de fortes ou de faibles oscillations, puis le pouls redevient rapide, normal, se régularise.

Dans la station debout et couchée, le pouls se ralentit, mais parfois dans la position couchée, on constate, après injection de pilocarpine, une stabilisation ou une légère accélération.

Action sur les vaso-moteurs

La pilocarpine donne tout d'abord une augmentation de l'indice oscillométrique, cette augmentation est surtout périphérique et indépendante des modifications de la tension pour certains auteurs. Il y a, à la suite de l'injection, leucopénie initiale, leucocytose secondaire, une modification de la formule leucocytaire ; ces perturbations hématologiques confirment encore l'hypothèse de BOUCHÉ et HUSTIN sur l'existence d'un shock vaso-trophique. La pilocarpine agit sur le sympathique vaso-moteur en le paralysant, car l'augmentation initiale de l'indice oscillométrique a toujours été noté par paralysie du sympathique. Les oscillations, après cette augmentation, diminuent. Il

y aurait donc d'abord excitation du parasymphathique (fibres nerveuses vaso-motrices), puis à la longue les fibres sympathiques paralysées tout d'abord par la pilocarpine reprendraient leur action et inhiberaient l'action antagoniste des fibres parasympathiques. Ainsi s'expliquerait la diminution secondaire de l'indice oscillométrique.

BAYLISS, après des expériences faites sur la corde du tympan, conclut qu'il semble extraordinaire que la dilatation vasculaire se produise sous l'influence de « métabolites » sécrétés par les cellules endothéliales des artères. Pour lui, il y a à côté l'action de fibres nerveuses qui agissent directement sur l'endothélium. Ces fibres produiraient une inhibition de la vaso-motricité des vaisseaux lorsqu'elles rentrent en contact avec la substance injectée. La pilocarpine n'aurait-elle pas une action identique ?

Pour H. DALE, RICHARDS et BURN, l'action de la pilocarpine sur les vaisseaux dépend de la dégénérescence des « *nerfs mixtes* » qui les innervent et du tonus des capillaires. Si le « *nerf mixte* » dégénère, l'action de la pilocarpine diminue. Ces fibres sont les « *fibres sensorielles* », elles maintiennent le tonus des capillaires et règlent la circulation périphérique. D'après BURN, le sympathique n'aurait qu'une influence peu marquée sur la circulation périphérique.

On peut encore étudier quelles sont les causes des variations de l'indice oscillométrique après administration de pilocarpine. Ces variations ont été expliquées par la théorie du réflexe compensateur. C'est par son rôle neurotonique qu'agirait la pilocarpine ;

l'action périphérique ne serait pas directe sur les fibres comme l'admet BAYLISS, mais elle paraît être due à un réflexe régulateur central. Quand on se base sur une tension artérielle croissante, ce réflexe est transmis au système régulateur et provoquerait une paralysie secondaire du parasymphatique, d'où une diminution de l'indice oscillométrique.

Action sur le cœur

A. — ACTION SUR LE CŒUR DES MAMMIFÈRES

Elle est connue surtout depuis les recherches de MARSHALL. C'est par l'intermédiaire du système nerveux que la pilocarpine influence le rythme cardiaque. Le cœur possède un appareil nerveux extracardiaque fourni par l'intrication des nerfs pneumogastriques et des filets émanés du sympathique. Le vague modère le cœur, le sympathique l'accélère. La pilocarpine détermine un ralentissement de la circulation en excitant le pneumogastrique. Si on coupe le vague, cette action n'est pas modifiée, car elle agit sur les terminaisons seules du nerf. A dose suffisante, elle provoque l'arrêt du cœur en diastole.

Elle diminue le rapport de la chronaxie du faisceau de Hiss par rapport à la chronaxie des oreillettes et des ventricules. De plus, la chute de tension produite après injection, amène une diminution de l'excitabilité des noyaux d'origine du vague. Il y a une augmentation de la sensibilité du vague à dose faible.

C'est un excitant des nerfs modérateurs du cœur (LANGLEY, CUSHNY, PARISOT, RICHARD).

On observe d'abord une augmentation de l'excitabilité des fibres modératrices du vague, puis une seconde phase où il se produit l'inverse des effets obtenus par la stimulation du nerf. Elle peut supprimer l'excitabilité des fibres modératrices en conservant celle des fibres accélératrices.

B. — ACTION SUR LE CŒUR DES ANIMAUX A SANG FROID

HUGH MAC LEAN a étudié l'action de la pilocarpine sur le cœur de certains vertébrés et ses modifications au cours des saisons.

Chez la grenouille.

MAC LEAN a vu que le cœur répond différemment à l'excitation du vague par la pilocarpine. Dans quelques cas la fonction paraît inactive, d'autres fois elle est considérablement augmentée ; d'avril en mai il y a des variations très marquées. En automne l'excitation du vague par la drogue donne une inhibition du mécanisme cardiaque. Ces variations qui se voient aussi en hiver et au printemps, coïncident plus ou moins avec la saison de l'activité sexuelle, la température et le froid ont aussi une influence. Mais l'activité sexuelle semble être la cause primordiale de ces modifications.

On a encore un ralentissement du cœur, la pilocarpine agit comme la faradisation. Le tonus du muscle cardiaque varie ; l'oreillette et le ventricule subissent une distension pendant la systole. Il y a diminution

du tonus, du rythme, de la force de contraction, de la conduction. Si l'on administre la digitale à ce moment-là, elle n'a pas d'effet quand l'inhibition produite par la pilocarpine est forte ; mais l'atropine donne un résultat immédiat. Tandis que la muscarine agit sur les fibres nerveuses de l'inhibition cardiaque, LEAN semble admettre que la pilocarpine diminue le tonus cardiaque. Il a observé qu'elle peut créer une sorte d'accoutumance du cœur, si elle est administrée à faible dose, ce cœur reprendrait sa fonction normale au bout d'un certain temps.

Chez l'anguille.

En mars, la pilocarpine n'a pas d'effet sur le rythme et le tonus du cœur. L'action dépend de l'intégralité de la fonction inhibitoire du cœur. Vers l'automne cette inhibition est plus active. Si le cœur est ralenti par la pilocarpine, la faradisation donne une excitation du ventricule, tandis que l'oreillette devient excitabile.

La dépression, après application de pilocarpine, se fait au bout d'un temps assez long, car si le cœur n'est pas très imprégné de la substance, le lendemain il peut battre plus fort que primitivement, ce qui expliquerait les variations et brusques accroissements de pression par une stimulation du ventricule. Cette action dépressive n'est obtenue qu'à fortes doses.

Cœur de la tortue, de la salamandre, du lézard.

La pilocarpine agit sur les terminaisons des nerfs cardiaques de ces animaux ; chez la salamandre, le pouvoir inhibiteur est diminué lors de l'activité

sexuelle ; l'application locale de pilocarpine sur le cœur de ces animaux produit les mêmes effets que l'excitation du vague. « *Elle diminue donc l'activité cardiaque par son action inhibitoire des terminaisons nerveuses et non directement en vertu de son pouvoir dépresseur sur le mécanisme de la contraction.* »

C. — ACTION SUR LE CŒUR DE L'HOMME

Beaucoup d'effets sont ceux qui se rencontrent chez les animaux. La pilocarpine ralentit les mouvements du cœur dans une première phase ; dans une deuxième phase le cœur redevient normal. A dose faible il se ralentit en conservant son énergie.

Mais on peut observer une accélération avec palpitations, sensation de malaise dans la région cardiaque, créant une fausse angine de poitrine.

Chez les vagotoniques on peut avoir des extrasystoles. Si un malade ayant des lésions cardiaques est soumis à la pilocarpine, on ne constate aucune modification, sinon une diminution des bruits.

Les variations de la révolution cardiaque entraînent des variations de la pression intra-aortique et par suite des modifications dans la respiration. La pilocarpine diminue la pression intra-aortique, d'où abaissement de l'inspiration et par suite vaso-contriction antagoniste. Ces variations respiratoires observées au cours de chaque révolution cardiaque subissant des modifications sont appelées par MOUGEOT : « *Ondes pléthysmographiques respiratoires.* »

En résumé la pilocarpine agit sur les terminaisons

des nerfs du cœur. Elle diminue le tonus, le rythme, la contraction dans sa force, la conduction. Elle entraîne une dépression si on l'administre à forte dose et d'une façon continue. Cette dépression peut donner lieu à des réflexes compensateurs ou antagonistes dans les autres appareils.

CHAPITRE V

Action de la pilocarpine sur la tension artérielle

Nous ferons ici une étude expérimentale et clinique de l'action de la pilocarpine sur la tension artérielle, mais nous envisagerons aussi son action chez les sujets hypertendus.

Grâce aux travaux de PACHON et VAQUEZ sur la pression moyenne, nous avons essayé d'observer quelles sont les modifications de cette pression qu'entraîne l'administration continue de nitrate de pilocarpine.

**1^o Comment varie, tout d'abord,
cette tension artérielle chez un sujet normal ?**

Expérimentalement

L'action de la pilocarpine sur la tension artérielle est liée à l'action des surrénales sur le sympathique. Il y a antagonisme entre la sécrétion adrénalinique

et la pilocarpine. Par suite de la vaso-dilatation rénale qu'entraîne l'injection de pilocarpine, l'adrénaline est sécrétée en plus grande quantité. Le Ca qui a une action adjuvante sur la tonicité du cœur est fixé plus fortement sur lui par l'adrénaline. L'injection de pilocarpine déterminant une vaso-dilatation rénale, augmente la sécrétion adrénalinique, la fixation du Ca sur le cœur et provoque ainsi une augmentation secondaire de la tension artérielle, au lieu d'une diminution, comme devrait le faire un hypotenseur.

H. ROGER a démontré que la section des deux vagues amène chez les lapins privés expérimentalement des capsules surrénales, un abaissement passager de la pression sanguine, l'opération n'est pas suivie d'une élévation de la pression secondaire de la pression ; l'injection de pilocarpine aurait des effets semblables chez l'animal qui a subi la décapsulation rénale.

De plus, chez l'animal normal, les dépressions diastoliques sont de plus en plus faibles et les arrêts du cœur de plus en plus courts si on faradise ; cette modification dépend des capsules surrénales, car si on injecte à un animal décapsulé une solution diluée d'adrénaline, on constate que les réactions cardiaques reprennent le type normal.

EPPINGER et HESS ont opposé l'adrénaline à la pilocarpine. On a considéré l'adrénaline comme l'excitant électif du grand sympathique, déterminant la vaso-constriction, l'hypertension artérielle, la tachycardie.

Pour ces deux auteurs, la pilocarpine produirait la vaso-dilatation, l'hypotension et cette hypotension

amène une diminution de l'excitabilité des noyaux d'origine du vague.

Mais parfois l'adrénaline est hypotensive.

Cette baisse de tension produite par la pilocarpine est due à une excitation du système vaso-dilatateur central et périphérique, il y a une action bulbaire, cardiaque.

Pour HOET, l'hypertension primitive est due à l'excitation du ganglion semi-lunaire, l'action hypotensive a un centre bulbo-médullaire, car expérimentalement chez un animal décérébré et à moelle épinière détruite, la pilocarpine a d'autres effets que ceux qui simulent une excitation des terminaisons nerveuses périphériques, puisqu'on observe alors une augmentation de la tension artérielle.

Au début de l'injection, on constate une légère hyperexcitabilité de l'appareil vaso-constricteur dont témoigne la constriction du rein, mais avant tout la pilocarpine est un excitant parasympathique, il y a donc à la suite de cette hypertension réflexe du début, une excitation des centres bulbo-médullaires cardiaques et vaso-dilatateurs se transmettant par voie pneumogastrique et le système vaso-dilatateur périphérique. D'où hypotension secondaire.

Cliniquement

La chute de tension artérielle est constante après injection de pilocarpine. Les chutes brutales vont avec un état de shock passager, parfois une augmentation de la tension avec hypertension secondaire, la

tension minima étant assez stable. La baisse est marquée, souvent prolongée, plus forte chez les vago-toniques, moindre chez les sympathicotoniques.

Pour LERICHE, la section du sympathique amène au début les mêmes troubles dans la tension artérielle. Pour lui, la douleur physique pourrait augmenter la tension artérielle et il admet qu'une douleur viscérale est souvent d'origine sympathique. Si la pilocarpine est sédative du sympathique, doit-on obtenir une diminution de la tension artérielle et une diminution de la douleur ? Est-ce qu'il y a une relation entre les variations de la pression sanguine et l'intensité de la douleur ?

La pilocarpine semble agir à la fois sur la tension artérielle et la douleur, et cela grâce à son action sur les centres neuro-bulbaires et sur le sympathique viscéral. D'ailleurs, les variations de cette pression après injections de pilocarpine subissent de notables perturbations et même après administration continue de nitrate on observe des effets identiques. La maxima, la minima diminuent, restent stables. La maxima parfois diminue seule, d'autres fois c'est la minima. Dès le début du traitement il y a un accroissement marqué des deux, puis diminution progressive et stabilisation. Si l'on cesse le traitement, les tensions extrêmes croissent à nouveau. Qu'advient-il si un déséquilibre vago-sympathique survient ? On observe une élévation de la maxima, la minima ne subit pas de variations appréciables.

Action de la pilocarpine chez les hypertendus

C'est grâce aux travaux de DOYON et KAREFF en 1904, BECO et PLUMIER en 1908, NELSON et KEIPER en 1924, BURN en 1925, ATHIAS et FONTES en 1927, O. PLATZ en 1922, LAUBRY, OURY et TÉCON en 1924, HORNING la même année, BRILL et THIEL en 1925, SCHWAB, URECHIA et DRAGOMIR en 1928, que l'action de la pilocarpine dans l'hypertension a été mise en évidence.

Nous avons constaté que l'action est la même que chez le sujet normal, mêmes variations, diminution notable de tensions extrêmes et surtout de la diastolique, puis stabilisation, réascension si l'on cesse le traitement. Il y a sans doute une augmentation de la sécrétion adrénalinique sous l'influence de la pilocarpine si l'hypertension n'est pas due à une néphrite chronique entraînant de graves lésions cardiaques. La vaso-dilatation rénale produite alors entraîne cette augmentation de la sécrétion de l'adrénaline qui régulariserait la tension artérielle chez le sujet hypertendu. D'où l'action du nitrate de pilocarpine paraît être limitée chez les différents hypertendus.

AUGENSTREICH a fort bien étudié dans sa thèse cette action chez les différents hypertendus. Les malades les plus favorablement influencés par le nitrate de pilocarpine sont les hypertendus fonctionnels sans lésions organiques ; il y a chez eux, sous l'influence du traitement, une baisse constante et assez importante de la tension et l'état général est amélioré. Chez ceux avec artérite ou artério-sclérose, l'action hypo-

tensive est très nette ; mais chez les hypertendus avec lésions cardio-rénales, la tension ne subit qu'une dépression très faible.

De plus, il faudra chercher le degré d'amphotonie ou de neurotonie d'un sujet hypertendu. Chez l'hypertendu vagotonique, la chute de tension est la règle avec extrasystoles et nausées. L'hypertendu sympathicotonique réagit peu à l'injection, mais à doses thérapeutiques suivies on peut obtenir une baisse marquée de sa tension, car pour GUBLER, il y a alors excitation du parasympathique à la suite d'un réflexe venu du système nerveux central, d'où une forte dilatation vasculaire qui produit la chute de la pression.

Action de la pilocarpine sur la tension moyenne

La pilocarpine baisse la tension moyenne d'un sujet normal, d'un vagotonique, d'un sympathicotonique, d'un hypertendu. L'indice oscillométrique décroît et atteint un maximum d'amplitude quand la T. M. paraît se stabiliser. Si l'on prend pour base une $T. A. = X$, l'indice oscillométrique subit des variations en rapport avec cette tension. Quand la T. A. prise pour base croît, les oscillations diminuent. Un déséquilibre vago-sympathique n'influe pas sur la tension moyenne ou l'abaisse très peu, mais l'indice oscillométrique croît.

Si l'on cesse le traitement, la T. M. se stabilise pour un certain temps.

La baisse de la T. M. et l'augmentation de l'indice oscillométrique sont plus marqués chez le vagotonique que chez le sympathicotonique qui réagit moins violemment et plus lentement à la pilocarpine.

Une T. M. élevée pourra être abaissée si on le juge utile chez un sujet jeune prédisposé à être plus tard un fort hypertendu. Peut être faut il faire une réserve chez les malades qui ont une prédominance du vague, un shock trophique pouvant survenir accompagné par fois d'intolérance.

Le nitrate de pilocarpine paraît devoir être utilisé chez des sujets qui ont une hypertension ignorée, une hypertrophique cardiaque juvénile, si l'on veut obtenir une baisse de tension marquée et passagère.

Toutes ces actions ont été interprétées sur des courbes tracées dans nos observations.

CHAPITRE VI

Testspharmacodynamiques

Hôpital Desgenettes

Service de M. le Professeur agrégé POMMÉ

Ils nous ont permis d'observer les réactions des différents sujets à la pilocarpine, les difficultés de son administration chez le vagotonique, son action sur la tension artérielle.

Le pouls est souvent ralenti dans la station debout et couchée après injection de pilocarpine. Mais parfois dans la position couchée il se stabilise ou s'accélère. La pression maxima et minima diminuent, ou demeurent stables. Quelquefois l'une d'elles seule varie. Mais en général leur baisse est appréciable.

N° 1

Réflexes vifs aux membres inférieurs, diminués aux membres supérieurs droits, réflexes cutanés normaux, main droite froide, un peu cyanosée.

Indice oscillométrique à l'humérale : 2 à droite ; 7 à gauche.

Pouls couché : 72.
R. O. C. : 72-60-72.
Pouls debout : 92.
12/5
T. A. : $\frac{\quad}{8/5}$.

20 minutes après in- P. c. : 68.
jection de 0,02 gr. de R. O. C. : 68-56-72.
pilocarpine ; pas d'hy- P. d. : 92.
persudation, de saliva- 12
tion. T. A. : $\frac{\quad}{7/5}$.
Réflexe pilomoteur
généralisé, pas de mo-
difications pupillaires.

N° 2

Syndrome subjectif, irritabilité, insomnie, céphalées.

P. c. : 88.
R. O. C. : 88-88-90.
P. d. : 104.
15/5
T. A. : $\frac{\quad}{9}$.

15' après injection de P. c. : 80.
0,02 gr. de pilocarpine, R. O. C. : 80-76-80.
rougeur de la face, sa- P. d. : 94.
livation, légère suda- 14
tion. T. A. : $\frac{\quad}{9}$.

N° 3

P. c. : 68.
R. O. C. : 68-56-72.
P. d. : 96.
13
T. A. : $\frac{\quad}{8}$.

10' après injection de P. c. : 72.
0,015 gr. de pilocarpine, R. O. C. : 72-68-72.
salivation légère. P. d. : 108.
13
T. A. : $\frac{\quad}{8}$.

N° 4

P. c. : 66.
R. O. C. : 64-64-64.
14/5
T. A. : $\frac{\quad}{6}$.

20' après injection de P. c. : 80.
0,02 gr. de pilocarpine, R. O. C. : 80-76-84.
hypersudation du cuir P. d. : 13/5
chevelu, salivation, con- 6
bouffées de chaleur, lar-
moiement, sécrétions
nasales abondantes.

N° 5

Céphalées, éblouissements, troubles du caractère.

P. d. : 82.
10/5
T. A. : $\frac{\quad}{6}$.
R. O. C. : 70-60-58-64.

Après 0,02 gr. de pi- P. d. : 76.
locarpine. 10/5
T. A. : $\frac{\quad}{6}$.
R. O. C. : 70-68-68-76.

N° 6

Céphalées, troubles du caractère, instabilité.

P. c. : 80.	20' après 0,02 gr. de	P. c. : 80.
R. O. C. : 80-64-68-76.	pilocarpine.	R. O. C. : 80-64-72-72.
P. d. : 92.		P. d. : 104.
15		12
T. A. : $\frac{\quad}{9}$.		T. A. : $\frac{\quad}{7}$.

N° 7

Psycasthénie.

P. c. : 80.	Après 0,015 gr. de	P. c. : 72.
R. O. C. : 80-76-80.	pilocarpine, étourdisse-	R. O. C. : 72-78-80.
P. d. : 80.	ment.	P. d. : 64.
18/5		15
T. A. : $\frac{\quad}{10}$.		T. A. : $\frac{\quad}{10}$.

N° 8

Troubles du caractère, instabilité, hyperémotivité.

P. c. : 84.	20' après 0,02 gr. de	P. c. : 92.
R. O. C. : 84-88-84.	pilocarpine, nystagmus	R. O. C. : 92-88-90.
P. d. : 96.	spontané.	P. d. : 100.
16		14
T. A. : $\frac{\quad}{9}$.		T. A. : $\frac{\quad}{9}$.

N° 9

Tachycardie paroxystique après effort, insomnie, irritabilité.

P. c. : 84.	Après 0,01 gr. de	P. c. : 88.
P. d. : 100.	pilocarpine.	P. c. : 108.
R. O. C. : 84-88-84.		R. O. C. : 88-84-84.
16		16/5
T. A. : $\frac{\quad}{10/5}$.		T. A. : $\frac{\quad}{10}$.

N° 10

P. c. : 92.
R. O. C. : 94-88-96.
P. d. : 132.
13
T. A. : $\frac{\quad}{8}$.

15' après 0,02 gr. de P. c. : 92.
pilocarpine. R. O. C. : 92-98-96.
P. d. : 116.
12
T. A. : $\frac{\quad}{8/5}$.

N° 11

P. c. : 84.
R. O. C. : 84-88-92.
P. d. : 108.
15
T. A. : $\frac{\quad}{10}$.

20' après 0,02 gr. de P. c. : 84.
pilocarpine. R. O. C. : 92-96-92.
P. d. : 104.
13/5
T. A. : $\frac{\quad}{9}$.

N° 12

P. c. : 84.
R. O. C. : 84-56-84.
P. d. : 100.
12/5
T. A. : $\frac{\quad}{7}$.

15 après 0,015 gr. de P. c. : 88.
pilocarpine. R. O. C. : 88-72 80.
P. d. : 100.
12/5
T. A. : $\frac{\quad}{8}$.

Observations

OBSERVATION I

(Hôpital Desgenettes)

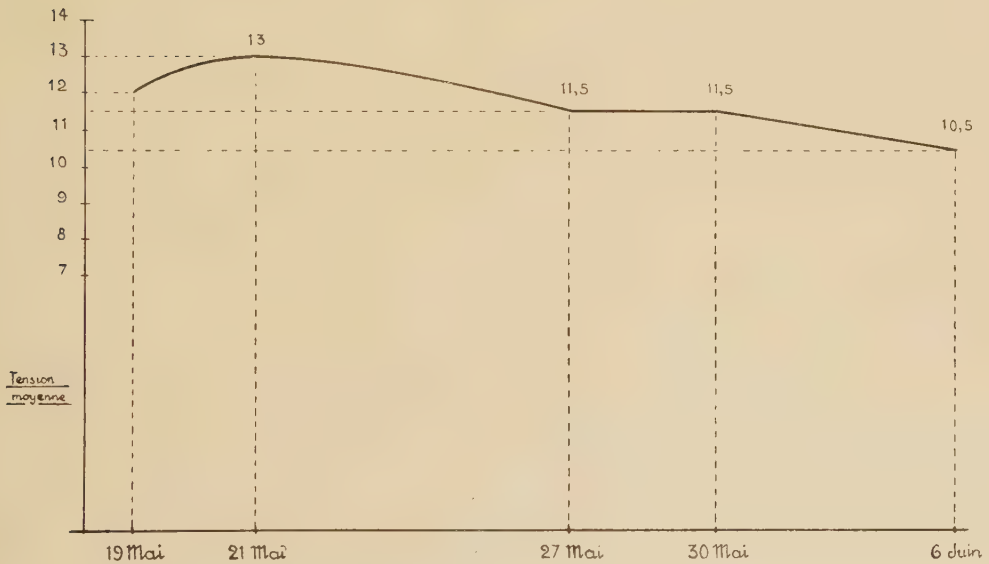
(Service de M. le Professeur agrégé MEERSMANN)

Neurotonique.

22 ans, nervosisme exagéré, très colérique.

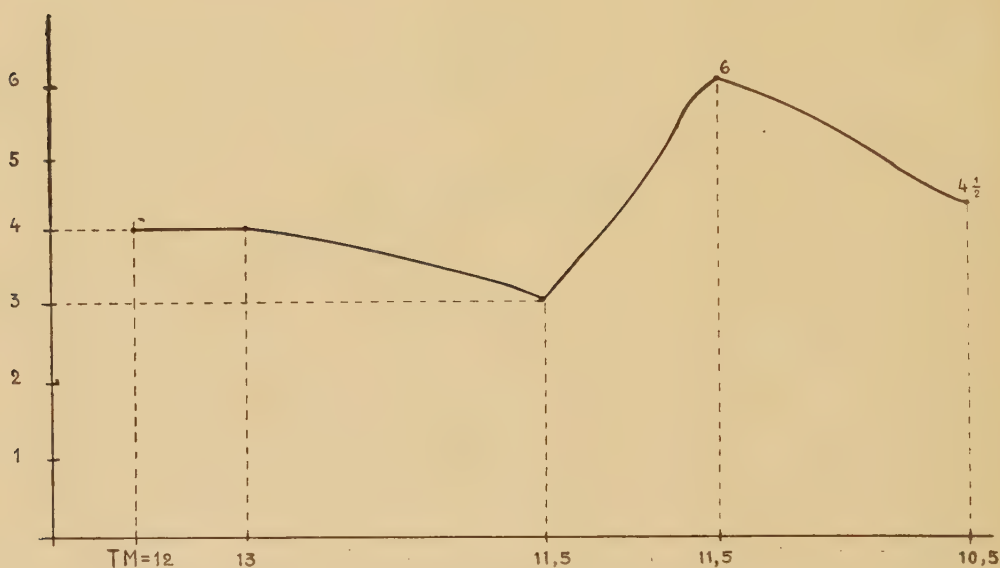
Méningite grave à 9 ans.

Extrême faiblesse, instabilité, tremblement à la suite d'un effort.



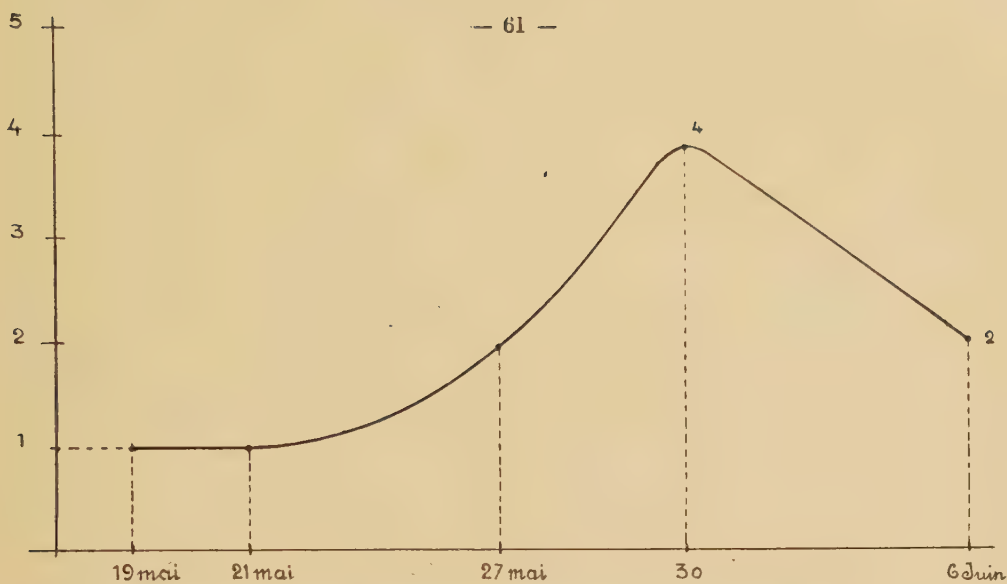
La pilocarpine abaisse la tension moyenne

Le 19 mai, soumis au traitement avec 0,008 gr. de pilocarpine ; le 20 mai, 0,012 gr. ; le 21 mai, 0,012 gr. On continue le traitement jusqu'au 6 juin. Le nitrate est bien supporté, on note simplement une légère asthénie au début.

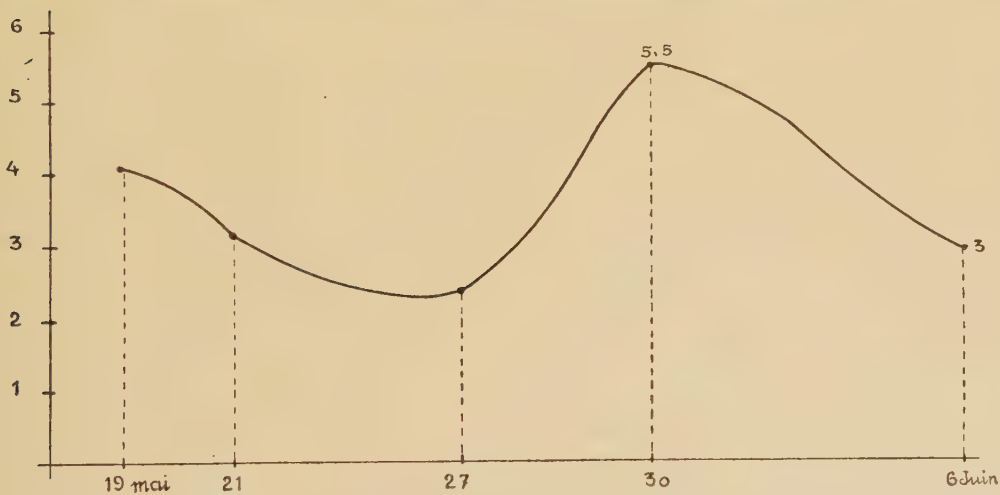


Variations de l'indice oscillométrique par rapport à la tension moyenne.

Sous l'influence de la pilocarpine, l'indice oscillométrique décroît et atteint un maximum d'amplitude quand la T. M. paraît se stabiliser.



Si l'on prend comme base une tension artérielle = X (ici 10), les oscillations subissent des variations en rapport avec cette tension chez un sujet soumis à la pilocarpine.



Quand la T. A. prise pour base croît, ici T. A. = 12 au lieu de 10 comme précédemment, l'indice oscillométrique décroît, croît à nouveau, puis rediminue étant plus faible qu'au début.

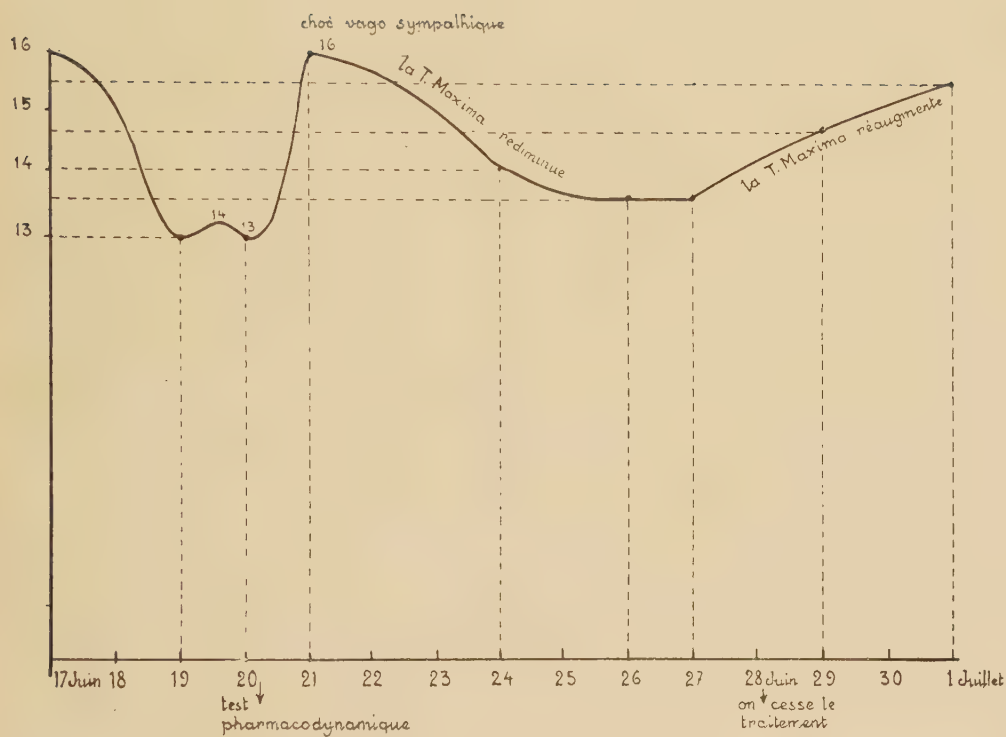
OBSERVATION II

(*Hôpital Desgenettes*)

(*Service de M. le Professeur Agrégé POMMÉ*)

Goître frustre survenu après paludisme. Sujet sympathicotonique. Traitement commencé le 17 juin avec 0,012 gr. de pilocarpine : cessé le 28 juin. Bien supporté. Le 20 juin à 9 heures du matin, on recherche le test pharmacodynamique avec 0,015 de pilocarpine en injection sous-cutanée, pas de modifications, le sujet ne ressent aucun trouble. Mais à 11 heures du matin, asthénie forte, nausées, céphalées, picotement des yeux. Un jour après la tension artérielle remonte, l'indice oscillométrique augmente d'amplitude, on peut expliquer ceci par un déséquilibre vago-sympathique produit par la pilocarpine, même si le malade est soumis au traitement de cet alcaloïde depuis 3 jours.

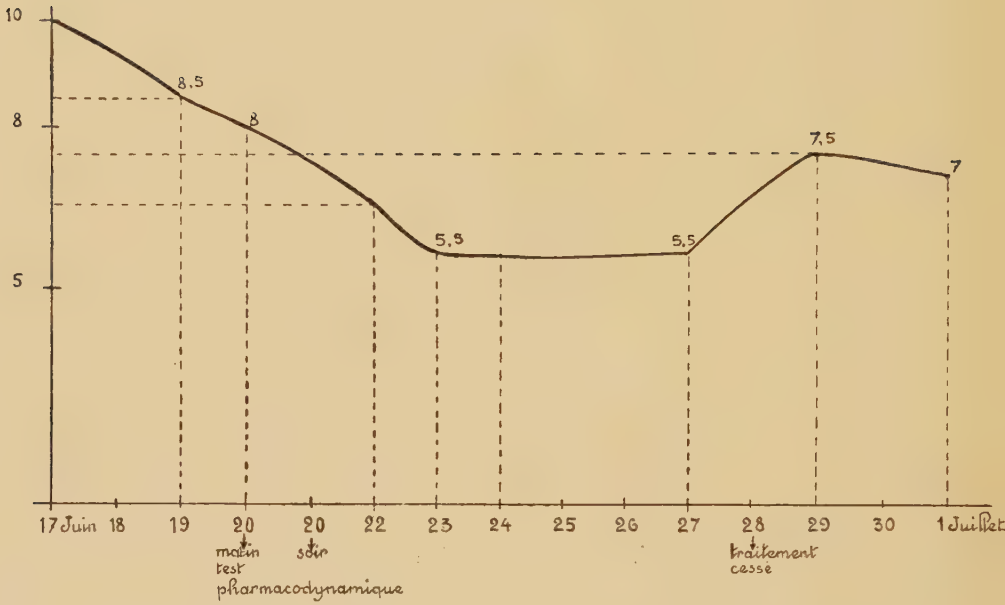
Avant injection	20 minutes après injection
20 juin, 9 heures du matin	Pc = 90
Pc = 75	Pd = 108
Pd = 92	R.O.C. = 84, 76, 88,
R.O.C. = 76, 68, 72	T.A. = 13/6,5
T.A. = 14/8	



La pilocarpine diminue la tension maxima.

Un déséquilibre vagosympathique augmente la tension maxima.

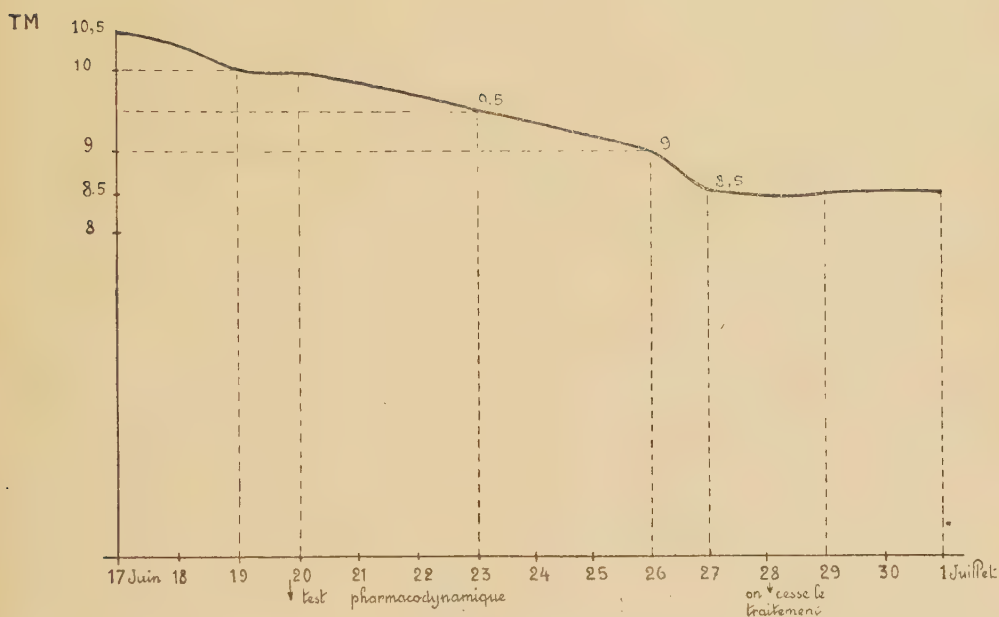
Si l'on cesse le traitement la tension maxima augmente.



La pilocarpine diminue la tension minima.

Un déséquilibre vagosympathique n'influence pas la tension minima.

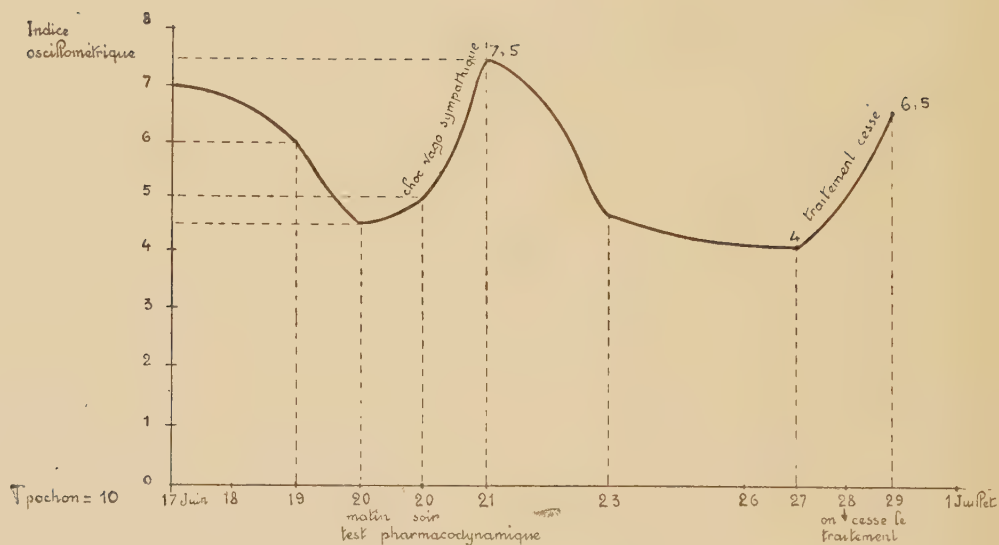
Si l'on cesse le traitement, la tension minima croît à nouveau.



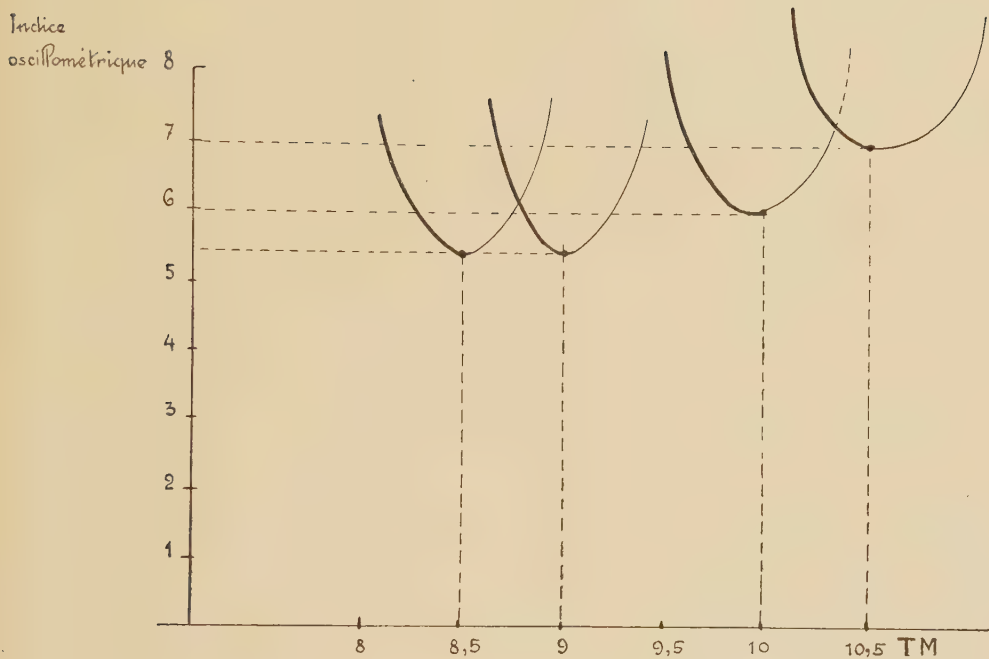
La pilocarpine diminue la T. M.

Un déséquilibre vagosympathique n'influe pas sur cette tension moyenne.

Si l'on cesse le traitement la T. M. paraît se stabiliser.



Un choc vagosympathique fait croître l'indice oscillogrammétrique par rapport à une tension X prise pour base, ici 10. Mais les oscillations diminuent sous l'influence de la pilocarpine.



Si la T. M. diminue, l'indice oscillométrique diminue.

OBSERVATION III

(Hôpital Desgenettes)

(Service de M. le Professeur Agrégé MEERSMANN)

Malade de 22 ans, troubles gastro-intestinaux, opéré de l'appendicite il y a 3 mois, amaigrissement.

Douleurs presque continues, sensation de boule sur le trajet des anses intestinales.

Douleurs après les repas s'irradiant vers la fosse iliaque droite, accusées à la pression.

Nausées, Diarrhées, pas de vomissements.

Traitement à la belladone négatif.

On s'oriente vers une névralgie du plexus solaire, on institue le traitement par la pilocarpine, 0,012 gr. le 9 juin on continue à 0,016 gr. le 11 juin.

Le 15 juin, le malade accuse des nausées, une diarrhée plus forte, il est asthénique, il ressent une grande faiblesse, des étourdissements.

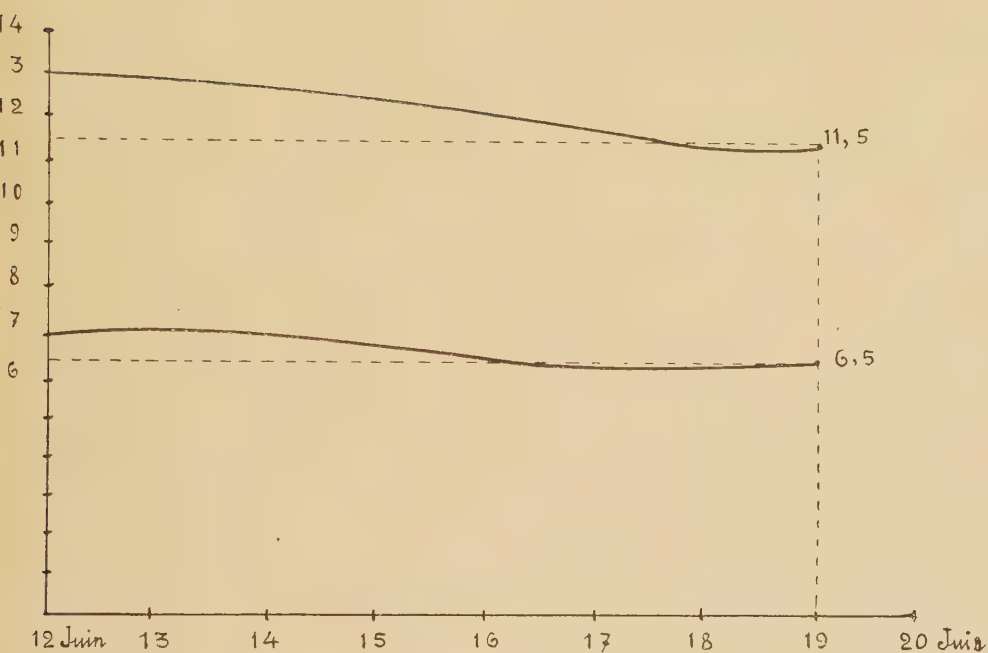
Le 17 juin, affaiblissement marqué, les douleurs épigastriques apparaissent une heure après les repas, sans grande amélioration. On ne donne que 0,008 gr. le 12 juin.

Le 19 juin l'asthénie est moindre, les douleurs aussi fortes après les repas.

Le 20, le malade sort de l'hôpital.

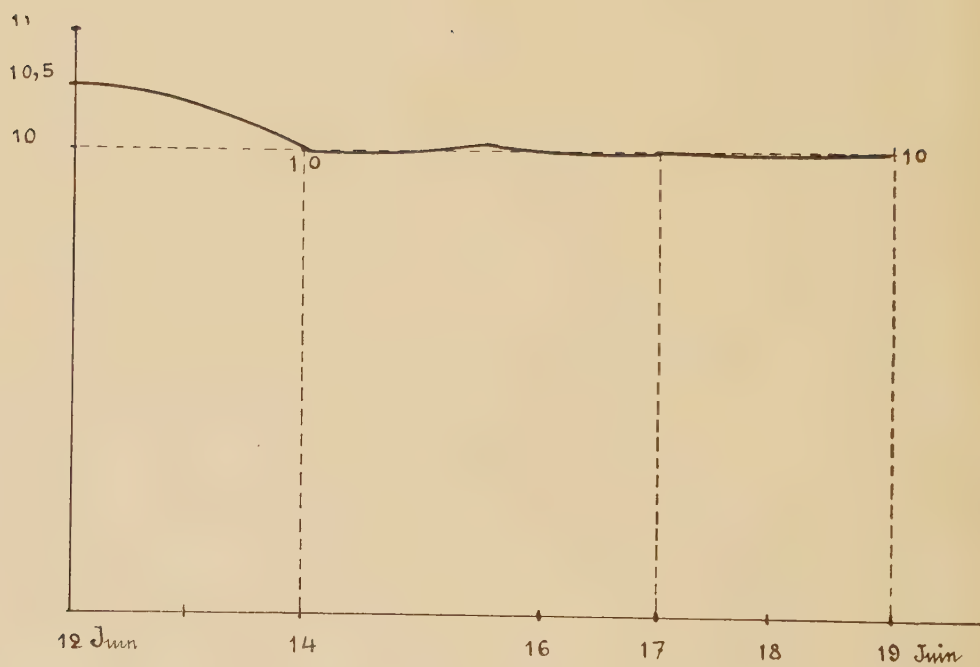
On étudie l'action de la pilocarpine sur la pression artérielle. La douleur n'a pas été calmée.

Tensions maxima et minima

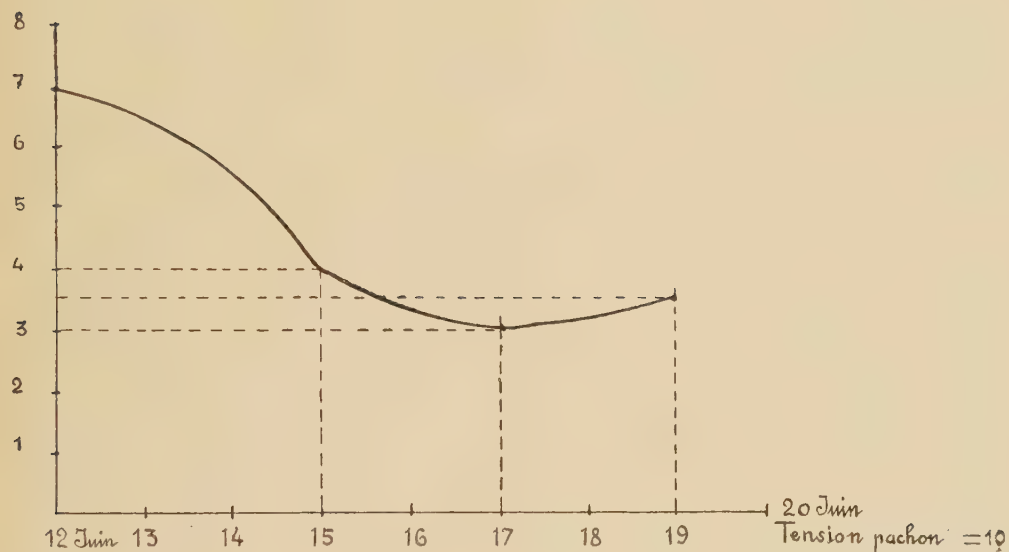


Sous l'influence de la pilocarpine la tension maxima et minima diminuent.

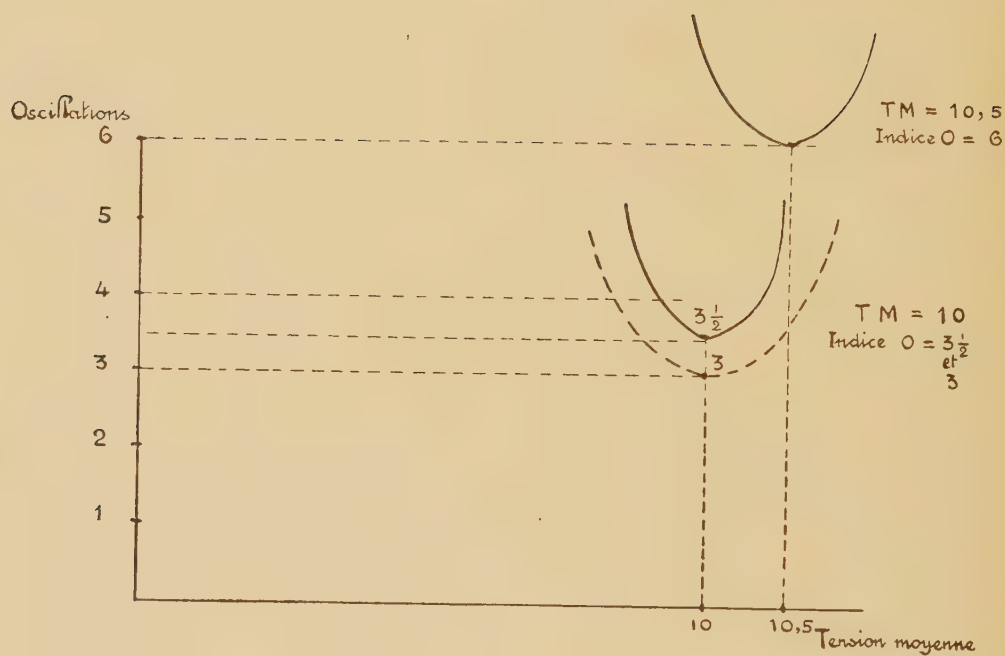
Tension moyenne



Sous l'influence de la pilocarpine, la tension moyenne baisse.



Par rapport à une tension X prise pour base, ici 10, l'indice oscillométrique diminue sous l'influence de la pilocarpine.



Si la tension moyenne baisse, l'indice oscillographique diminue d'amplitude.

OBSERVATION IV

(Hôpital Desgenettes)

(Service de M. le Professeur Agrégé POMMÉ)

Le 10 février 1931, brusquement la parole manque au malade, puis survient une perte brusque de connaissance, coma qui dura 3 jours. On constate une paralysie flasque de tout le côté droit, hémiplegie droite.

Sensibilité normale.

Réflexivité : vive à droite, normale à gauche (tendineux) ; pas de réflexes de défense ; pas de clonus.

Nerfs : paralysie faciale droite du type central.

Tension : 22,5/13 au Vaquez, bruits du cœur claqués, pas de galop, pas de souffle.

25 avril : Crise convulsive, perte de connaissance brutale, mouvements cloniques des membres, stertor, suivie d'un état de torpeur très marqué.

Du 24 mars au 29 avril, la T. A. subit des variations :

23	23,5	21	20	24	21
14	14	12	12	14	14,5

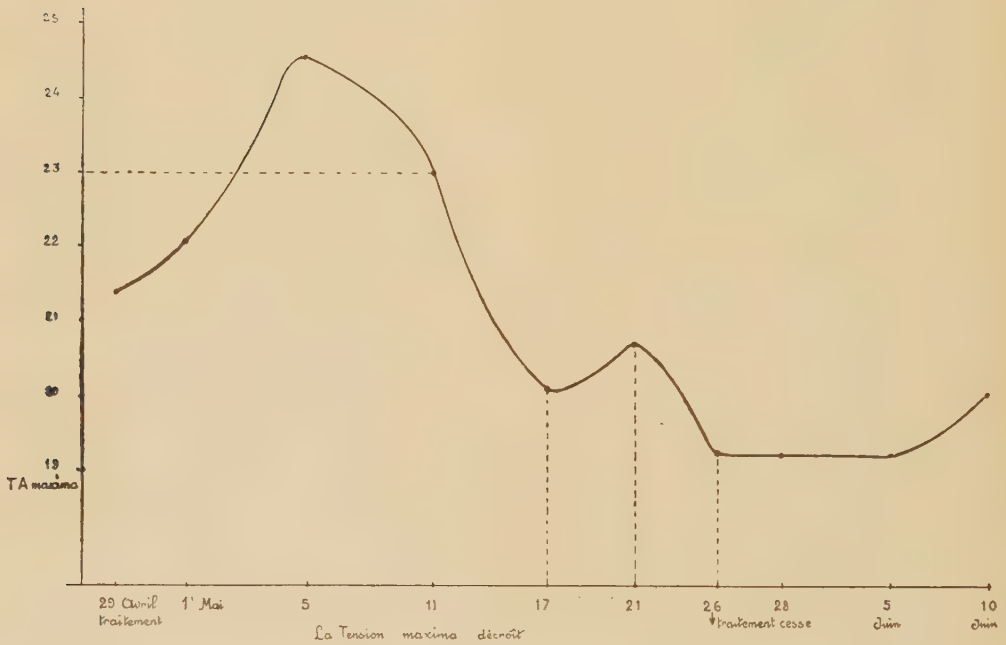
Le 29 avril on commence le traitement par du nitrate de pilocarpine :

0,004 gr. le 29 avril,
0,008 » le 30 avril,
0,012 » les 4 jours suivants,
0,016 » jusqu'au 25 mai.

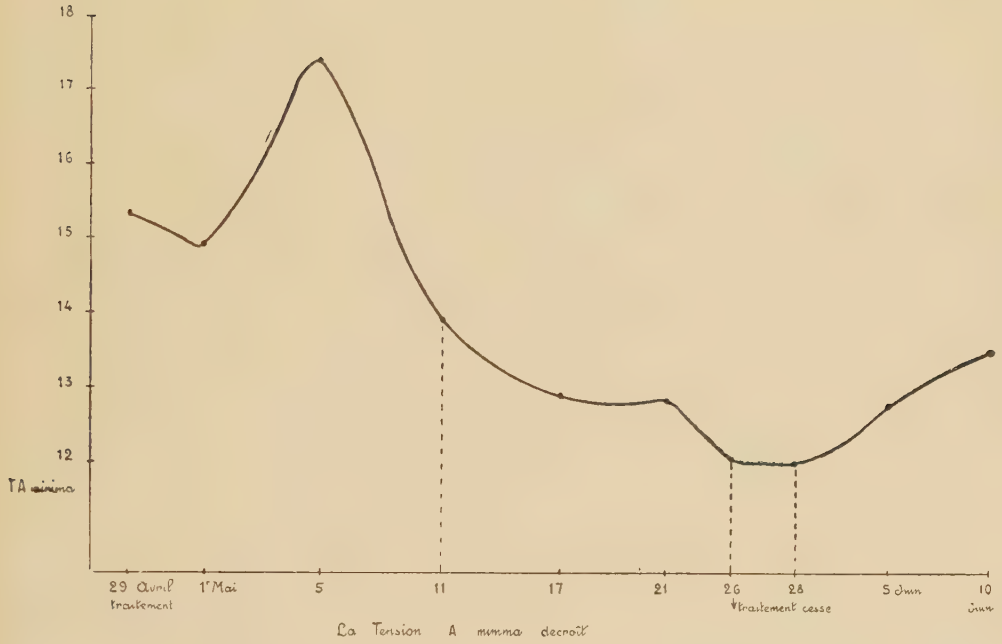
Jusqu'au 12 mai, la tension subit des variations notables, il y a un accroissement de la maxima et surtout diminution de la minima, puis elle se stabilise jusqu'à cessation du traitement le 25 mai. Jusqu'au 10 juin le traitement est cessé la maxima et la minima restent sensiblement les mêmes.

L'urée subit dans le sang des variations, sans atteindre le taux (0 gr. 55) où elle était au début, ce qui expliquerait une circulation rénale plus active sous l'influence de la pilocarpine et une élimination plus grande de l'urée par le rein.

Le 10 juin, la maxima et la minima croissent légèrement.



La tension maxima décroît



La tension artérielle minima décroît

OBSERVATION V

(Hôtel-Dieu. Service de M. le Professeur SAVY)

Néphrite chronique avec albuminurie et hypertension
27/13.

Malade de 57 ans.

Gros cœur, bruit de galop.

Céphalées intenses, insomnies, la vue s'affaiblit.

Le 20 avril 1931, on commence le traitement par la pilocarpine : 0,008 gr. par jour.

Le 22 avril : T. A. = 26/13,5.

Le 4 mai : T. A. = 25/14,5.

On constate une augmentation de la minima, diminution de la maxima. Les céphalées et l'insomnie sont néanmoins prononcées. La vue s'affaiblit.

Le 5 mai, à la suite d'une hématurie, on cesse le traitement.

OBSERVATION VI

(Hôtel-Dieu. Service de M. le Professeur SAVY)

Femme de 72 ans. Pas de lésions cardiaques ; néphrite chronique hypertensive d'origine indéterminée. L'affection a débuté il y a 3 ans par des éblouissements, œdèmes des membres inférieurs.

Le 1^{er} mai, la T. A. = 17/10,5.

Le 4 mai on traite par 0,012 gr. de pilacorpine.

Le 6 mai : T. A. = 17/10, pouls 50 bien frappé.

Le 8 mai : T. A. = 16,5/10, pouls ralenti 45.

Le 19 mai : T. A. = 14/9.

Le 22 mai : T. A. = 12/9,5.

Il y a une diminution notable de la tension maxima, légère diminution de la tension minima. La malade sort de l'hôpital le 22 mai.

OBSERVATION VII

(D' DUFOUR, *in thèse* AUGENSTREICH)

Malade 50 ans, bourdonnements d'oreille, mouches devant les yeux, Céphalées, urines normales, pas d'azotémie. Constante d'AMBAUD : 0,110 ; cholestérinémie : 2,88. Cœur normal.

T. A. = 21/12.

Après six semaines de traitement par la pilocarpine, 0,010 gr. par jour, la tension est descendue à 17,5/9,5.

Amélioration de l'état général.

OBSERVATION VIII

(*Hôpital* BROUSSAIS, *in thèse* AUGENSTREICH)

Malade 62 ans, essoufflement, toux et dyspnée d'effort. Actuellement très essoufflé, la nuit surtout. Bruits du cœur sourds, urines normales.

T. A. = 23/15.

On soumet le malade au régime lacto-végétarien et on lui donne 0,005 gr. de pilocarpine par jour.

28/2/31	T. A. = 23/11
3/3/31	T. A. = 22/10
5/3/31	T. A. = 21/11
7/3/31	T. A. = 20,5/10
10/3/31	T. A. = 18/9,5

Le malade continue à prendre la pilocarpine, mais est soumis à un régime moins strict.

A la sortie, 17 mars 1931, il a une tension de 17/10. Se sent beaucoup mieux, respire plus facilement.

OBSERVATION IX

(*Hôpital BROUSSAIS, in thèse AUGENSTREICH*)

Malade de 62 ans, sensation de doigt mort, mouches devant les yeux. Légère angoisse précordiale, double souffle à la base du cœur.

Azotémie : 0,54.

T. A. = 30/15.

La malade est soumise à des cures discontinues de pilocarpine pendant deux ans. La tension mesurée à différentes reprises variait entre 24/12 et 28/15, la dernière fois T. A. = 26/15.

OBSERVATION X

(*Hôpital BROUSSAIS, in thèse AUGENSTREICH*)

Malade 66 ans, éblouissements et tintements d'oreille. Urines avec albumine.

Azotémie : 0,43 gr.

T. A. = 20/10.

On le soumet au traitement pilocarpinique.

18/2/31 T. A. = 17/9

11/3/31 T. A. = 19/12

19/3/31 T. A. = 18/13, traces d'albumine.

Azotémie : 0 gr. 47. Se sent beaucoup mieux.

On supprime la pilocarpine. Le 1 avril 1931 n'a plus d'albumine dans l'urine. T. A. = 18/12.

OBSERVATION XI

(Edward BRUEN. *Philadelphie Medical Times*, 1877, p. 316)

Maladie de Bright.

Dyspnée, œdèmes, anascuque, albumine, pouls 140. Après administration de pilocarpine, la dyspnée et les céphalées disparaissent. La tension artérielle subit une très légère dépression.

OBSERVATION XII

(*Hôpital Desgenettes*)

(Service de M. le Professeur agrégé MEERSMANN)

Malade 24 ans, pas de sigma. Rien au cœur.

Crampes survenues brusquement au cours de la marche, se répétant à quelques mètres.

Indice oscillométrique : 0 à gauche et à droite (1/3 inférieur des jambes).

Epreuve du bain chaud. Changements de coloration. On fait le diagnostic de maladie de Léo BURGER. On traite par le nitrate de pilocarpine 0 gr. 016 quotidiennement pendant 8 jours ; l'indice oscillométrique ne varie pas.

OBSERVATION XIII

(Docteur ROURE)

Malade, 32 ans, maladie de Raynaud (spasme des vaisseaux capillaires des extrémités). A l'occasion de bourdonnements d'oreilles, sans lésions organiques et avec

audition parfaite. On prescrit 0 gr. 006 de nitrate de pilocarpine par jour. Les bourdonnements cessent rapidement, les symptômes circulatoires des extrémités s'atténuent rapidement. Chaque fois que se produisaient le refroidissement, la cyanose des extrémités, la sensation de doigts morts, 0 gr. 004 de nitrate de pilocarpine faisaient rapidement disparaître ces symptômes.

Conclusions

Nous avons étudié dans ce travail, l'action du nitrate de pilocarpine sur la tension artérielle et le système sympathique.

I. — Données expérimentales

1° *Action cardiaque*

a) Chez les animaux à sang chaud :

La pilocarpine agit sur l'appareil nerveux intrinsèque du cœur.

b) Chez les animaux à sang froid :

La pilocarpine diminue le tonus de la contraction, le rythme, la conduction du cœur.

2° *Action périphérique*

La pilocarpine abaisse la tension maxima, la tension minima, *la tension moyenne*. L'indice oscillométrique diminue quand la T. M. diminue.

Si l'on cesse de traitement, ces tensions demeurent stables pendant quelques jours, puis remontent.

3° Action sur le système sympathique

La pilocarpine excite le parasymphatique, modère le sympathique.

II. — Données cliniques

1° Sujets normaux

La pilocarpine a une action dépressive à dose thérapeutique 0 gr. 016 quotidiennement, en agissant indirectement sur les nerfs intrinsèques du cœur par l'intermédiaire du système nerveux central. Mais on observe parfois une accoutumance, sorte d'immunité des fibres nerveuses cardiaques à la pilocarpine.

L'action hypotensive de la pilocarpine suggère donc qu'un élément sympathique intervient dans la pathogénie de l'hypertension artérielle.

2° Sujets hypertendus

Chez les hypertendus solitaires et artério-scléreux, l'action dépressive de la pilocarpine est très marquée, elle se prolonge pendant toute la durée du traitement.

Lorsque l'hypertension est associée à des lésions cardio-rénales, son action en est presque nulle.

3° *Déséquilibrés vago-sympathiques*

L'action du nitrate de pilocarpine est variable chez les instables vago sympathiques. Le traitement donne de légers troubles (étourdissement, asthénie, nausées) qui disparaissent assez rapidement.

Chez les malades à prédominance du vague, la pilocarpine peut déterminer un état de shock.

III. — Données thérapeutiques

Indications

1° Le nitrate de pilocarpine est indiqué chez les hypertendus solitaires, artério-scléreux, à dose quotidienne variant entre 0,005 gr. et 0,016 gr. répartis avant les trois repas, dans tous les cas où l'on veut obtenir une diminution de la tension artérielle et si l'on redoute chez les malades des accidents imminents.

2° On l'administre encore quand on juge utile une excitation du parasymphathique ou une modération du sympathique.

3° Le traitement devra être long et discontinu.

Contre-indications

1° Dans les hypertensions associées (cardio-rénales) ; la pilocarpine étant inefficace.

2° Chez les instables vagotoniques à cause des troubles marqués et de l'état de shock que l'on peut voir apparaître.

Nota

1° Si un déséquilibre vago-sympathique se produit au cours du traitement, il détermine une augmentation de la tension maxima ; la tension minima et la tension moyenne sont peu influencées.

2° En cas d'intoxication, on administrera l'antagoniste : l'atropine.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	SAVY.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 6 Octobre 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

- AUGENSTREICH. — Des effets thérapeutiques de la pilocarpine dans l'hypertension artérielle et dans l'encéphalite parkinsonienne. *Thèse Paris*, 13 juin 1931.
- ATHIAS et J FONTES. — Influence de la pilocarpine sur les effets cardiaques de l'excitation du vague chez les chiens. *Compte rendu Société de Biologie*, 97-715/717, 26 août 1927.
- BAYLISS. — The excitation of vasodilator nerve fibres in depressor reflexes. *Journal of Physiology*, London 1908.
- BALADO. — Valor de atropina y pilocarpina como reactivas del sistema nervioso vegetativo. *Revista Societe argentina di Biologia*, 1926.
- BECO et PLUMIER. — Action de la pilocarpine et de l'atropine sur la circulation et la diurèse. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, Paris 1908, page 32.
- A. BELAK, F. SAGHY et L. CSERESZNYES. — Vegetatives nervensysteme und immunitat die wirkung des pilocarpins und die Immunkorperbildung. *Ztschrift, für die gesante experimentelle Medecin*, Berlin, 1926.
- BRUEN. — Action de la pilocarpine dans la maladie de Bright. *Philadelphie Medical Times*, 1877.

- BURN. — The relation of nerve supply and blood flow to sweating produced by pilocarpin. *Journal of Physiology*, London, 1922-23, page 232.
- CUSHNY. — Pharmacology and Therapeutics, London, 1924.
- DANCENIS F. — Contribution à l'étude du déséquilibre vago-sympathique dans les états émotifs et anxieux *Thèse Lyon*, 1930.
- DOYON M. — Action de la pilocarpine sur le tonus des muscles bronchiques, influence du nerf vague. *Compte rendu Société de Biologie*, Paris 1897.
- DUPUIS. — Mécanisme de l'action de la pilocarpine dans les rétentions. *Thèse Paris*, 1925.
- FRÖLICH und O. LÖEWI. — Untersuchungen zur physiologie und pharmakologie des autonomen Nervensystems. *Archiv für experimentelle und Pharmakologie*, Leipzig, 1908, page 34.
- HOET J. — Sur les effets de la pilocarpine. *Annales de physiologie et de physico-chimie biologique*. Dain éditeur, 1928, tome 4, page 637.
- GAUTRELET. — Mécanisme de l'action hypertensive de la nigrosinè. *Compte rendu de la Société de Biologie*, avril 1923.
- GUILLAUME. — Le sympathique et les systèmes associés, Paris, 1921.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Pathologie du sympathique, Paris, 1924.
- LANGLEY. — Le système nerveux autonome. Traduction de Tiffeneau, Vigot, éditeur, Paris.
- LEAN (Mac.-H.). — The action of muscarin and pilocarpin on the heart of certain vertebrates. *Biochemical Journal*, Liverpool, 1908.
- LAUBRY, OURY, TECON. — Action de la pilocarpine sur l'appareil cardio-vasculaire. *Compte rendu Société de Biologie*, 5 juillet 1924.

- MOLLARD. — La régulation de la tension artérielle. *Lyon Médical*, 17 juillet 1926.
- PETRINA. — Uber pulsverlangsamung und arhythmie nach kleinen doses von pilocarpin. *Deutsches archives fur Klinische medecin*, Leipzig, 1898.
- PLATZ O. — Influence de la pilocarpine sur le système nerveux végétatif. *Klinische Wochenschrift*, 1922, tome 48, page 788.
- PORAK et MISSAC. — Epreuve de la pilocarpine au cours des dysvégétations. *Annales de Médecine*, décembre 1923.
- RICHARDS et DALE H. — The vaso-dilatator action of histamine and some other substances. *The Journal of Biology*, July 1918, page 110.
- TOURNADE. — Des mécanismes nerveux régulateurs de la tension artérielle. *Compte rendu Société de Biologie*, 23 avril 1921.
- VAQUEZ et GOMEZ. — La tension moyenne. *Compte rendu à l'Académie de Médecine*, 17 février 1931.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
<i>Chapitre premier.</i> — Actions générales de la pilocarpine	13
<i>Chapitre II.</i> — Etude pharmacodynamique du système vago-sympathique	17
<i>Chapitre III.</i> — Physiopathologie du système sympathique cardio-vasculaire	27
<i>Chapitre IV.</i> — Action cardio-vasculaire de la pilocarpine	35
<i>Chapitre V.</i> — Action de la pilocarpine sur la tension artérielle	47
<i>Chapitre VI.</i> — Tests pharmacodynamiques	55
Observations	59
Conclusions	81
Bibliographie	85

ERRATA

<i>Page</i>	<i>Ligne</i>	<i>Lire</i>	<i>Au lieu de</i>
11	3	légèrement	légèrèent.
25	1	parasymphatique	Nerf parasymphatique.
25	5	sympathique	Nerf sympathique.
53	13	hypertrophie cardiaque	hypertrophique cardiaque.
79	7	anasarque	anascuque.
83	16	quand on juge utile	quand on juge utue.
